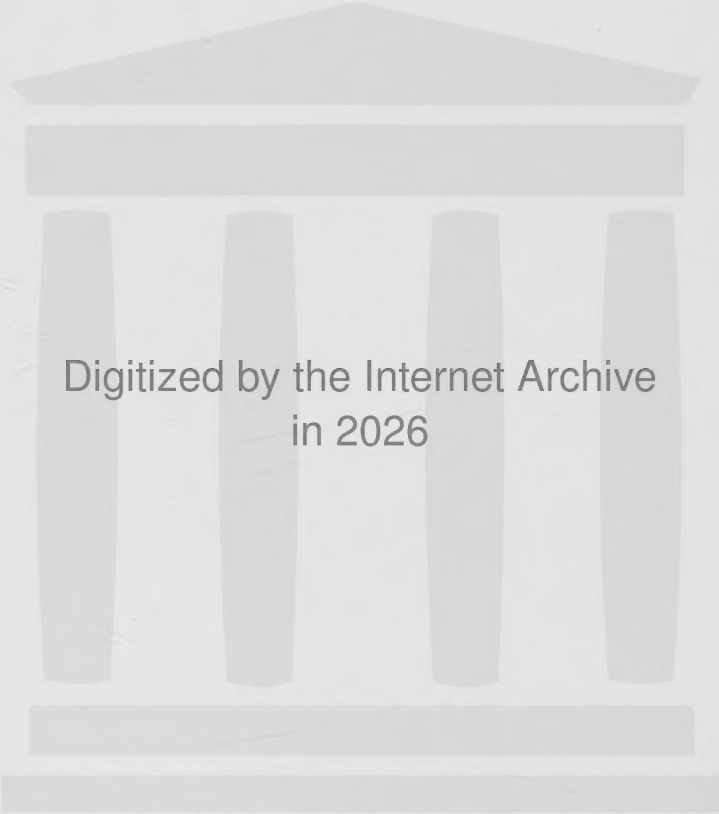


Über die positiv inotrope Wirkung
von Theophyllin und Adrenalin
an Vorhöfen und Papillarmuskeln
des Meerschweinchenherzens bei
Normaltemperatur und Hypothermie

von
Heinrich Bechtold

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554425_0049

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. G. Kuschinsky)

Über die positiv inotrope Wirkung
von Theophyllin und Adrenalin
an Vorhöfen und Papillarmuskeln
des Meerschweinchenherzens bei
Normaltemperatur und Hypothermie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Heinrich Bechtold
aus Langenburg

Mainz 1971



Dekan: Prof. Dr. med. A. Mayet
Referent: Prof. Dr. med. H. Scholz
Korreferent: Prof. Dr. med. G. Kuschinsky

Tag der mündlichen

Prüfung: 14. Juli 1972

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. METHODEN	4
1. Präparate, Mechanogramme, Badlösung, Temperatur	4
2. Registrierung der Vorspannungs- und Konzentrationswirkungskurven	5
3. Substanzen und deren Zugabe	6
4. Auswertung	7
5. Statistische Bearbeitung der Versuchsergebnisse	8
C. ERGEBNISSE	
I. Einfluß der Vorspannung auf die Kontraktionskraft von Vorhöfen und Papillarmuskeln	9
II. Die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin und Adrenalin am Vorhof und Papillarmuskel bei Normaltemperatur	11
1. Theophyllin	11
a) Charakterisierung der positiv inotropen Theophyllinwirkung am Vorhof	11
b) Charakterisierung der positiv inotropen Theophyllinwirkung am Papillarmuskel	14
c) Quantitativer Vergleich der Theophyllinwirkung am Vorhof und Papillarmuskel	19
2. Adrenalin	21
a) Charakterisierung der positiv inotropen Adrenalinwirkung am Vorhof	21
b) Charakterisierung der positiv inotropen Adrenalinwirkung am Papillarmuskel	25

c) Quantitativer Vergleich der Adrenalinwirkung am Vorhof und Papillarmuskel	27
3. Quantitativer Vergleich der Adrenalin- und Theophyllinwirkung am Vorhof und Papillarmuskel	29
III. Die Wirkung von Theophyllin und Adrenalin am Vorhof und Papillarmuskel bei Erniedrigung der Temperatur	33
1. Allgemeine Versuchsanordnung - Theophyllin	33
2. Adrenalin	43
3. Allgemeine Beobachtungen bei Hypothermie	46
D. DISKUSSION	47
1. Ergebnisse bei Normaltemperatur	47
2. Ergebnisse bei Hypothermie	51
E. ZUSAMMENFASSUNG	55
F. LITERATURVERZEICHNIS	57

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

MSV	: Meerschweinchenvorhof
MSP	: Meerschweinchenpapillarmuskel
TG	: Trockengewicht
DWK	: Dosiswirkungs- bzw. Konzentrations- wirkungskurven
g, mg	: Gramm, Milligramm
M	: molar = Mol/l
min, sec	: Minute, Sekunde
l, ml	: Liter, Milliliter
Hz	: Hertz = Impulse/Sekunde
[y]	: Konzentration der Substanz y
$[Ca]_e$, $[Ca]_i$	: extracelluläre, intracelluläre Calcium- Ionenkonzentration

A. EINLEITUNG

Am Herzen und am Skelettmuskel wird die Kontraktion dadurch ausgelöst, daß die intracelluläre Konzentration an freien Ca-Ionen ($[Ca]_i$) einen Wert von etwa 10^{-7} bis 10^{-6} M überschreitet (PORTZEHL u. Mitarb., 1964; HASSELBACH u. WEBER, 1965; SANDOW, 1965; EBASHI u. ENDO, 1968; LANGER, 1968; PORTZEHL u. Mitarb., 1969). Das Ausmaß der Aktivierung der kontraktile Elemente und damit die Höhe der Kontraktion ist dabei um so stärker, je höher die $[Ca]_i$ gegenüber dem Ruhezustand gesteigert wird (WEBER, HERZ u. REISS, 1964; PORTZEHL u. Mitarb., 1964; NAYLER, 1967). Als Ursache einer Vergrößerung der $[Ca]_i$ sind folgende Wege denkbar (MEINERTZ u. SCHOLZ, 1969): Zunahme des Ca-Einstroms aus dem Extracellulärraum in die Zelle in Ruhe oder während der Erregung, Hemmung des Ca-Ausstroms aus der Zelle sowie Freisetzung von Ca aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und Mitochondrien oder Hemmung der Ca-Aufnahme in diese intracellulären Ca-Bindungsstellen.

Es besteht weitgehend Übereinstimmung, daß auch die Methylxanthine, die am Herzen (Lit. s. NAYLER, 1965, 1967; KUKOVETZ u. PÖCH, 1969) und am Skelettmuskel (Lit. s. SANDOW, 1964, 1965; ISAACSON u. SANDOW, 1967) positiv inotrop wirken und in hohen Konzentrationen an beiden Präparaten zu Kontrakturen führen (AXELSSON u. THESLEFF, 1958; BIANCHI, 1961; FRANK, 1962; SUZUKI, 1962; FEINSTEIN, 1963; NAYLER, 1963; FUJINO u. FUJINO, 1964; ISAACSON u. SANDOW, 1967; PRICE u. NAYLER, 1967; LÜTTGAU u. OETLIKER, 1968; SCHOLZ u. de YAZIKOF, 1971) diese Wirkungen durch eine Steigerung der $[Ca]_i$ hervorrufen (s. Übersicht NAYLER, 1967). Es besteht außerdem Einigkeit darüber, daß die Erhöhung der $[Ca]_i$ bei der Kontraktur bei beiden Strukturen dadurch zustande kommt, daß die Xanthinderivate die Nettoaufnahme von Ca in das sarkoplasmatische Retikulum oder andere intracelluläre Bindungsstellen hemmen (CARSTEN u. MOMMAERTS, 1965; HERZ u. WEBER, 1965; NAYLER u. HASKER,

1966; CARVALHO u. LEO, 1967; BIANCHI, 1968; WEBER, 1968; WEBER u. HERZ, 1968; FUCHS, 1969; JOHNSON u. INESI, 1969; PRETORIUS et al., 1969). Auch die Steigerung der Kontraktion nach Xanthinderivaten am Skelettmuskel kommt wahrscheinlich über diesen Mechanismus zustande (ISAACSON u. SANDOW, 1967).

Weniger klar läßt sich jedoch die Frage beantworten, auf welche Weise die Kontraktion durch Methylxanthine am Herzen gesteigert wird. Frühere Versuche mit Theophyllin sprechen eher dafür, daß in ausschließlich positiv inotrop wirkenden Konzentrationen, die noch nicht zu einer Kontraktur führen, die Steigerung der Kontraktionskraft dadurch zustande kommt, daß Theophyllin weniger die Aufnahme von Ca in intracelluläre Bindungsstellen hemmt, sondern daß vielmehr der Ca-Einstrom aus dem Extracellulärraum während des Aktionspotentials verstärkt wird (NAYLER, 1963, 1965, 1966; GUTHRIE u. NAYLER, 1967; SCHOLZ, 1970). Dieser Mechanismus der positiv inotropen Wirkung ist auch für die Katecholamine wahrscheinlich gemacht worden (GROSSMAN u. FURCHGOTT, 1964; REUTER, 1965, 1966, 1967; REUTER u. WOLLERT, 1967; VASSORT u. Mitarb., 1968; SCHOLZ u. REUTER, 1968). Für einen derartigen Mechanismus auch bei der positiv inotropen Wirkung der Methylxanthine spricht, daß z. B. durch zweiwertige Mn-Ionen, die den Ca-Einstrom am Herzen während der Erregung hemmen (HAGIWARA u. NAKAJAMA, 1966; CORABOEUF u. VASSORT, 1967; ROUGIER u. Mitarb., 1968, 1969) nicht nur die Adrenalin-, sondern auch die Theophyllinwirkung abgeschwächt wird (MEINERTZ u. SCHOLZ, 1969). Versuche mit radioaktiv markierten Ca-Ionen (^{45}Ca) zeigen außerdem, daß ausschließlich positiv inotrop wirkende Theophyllinkonzentrationen, die noch keine Kontraktur bewirken, den ^{45}Ca -Umsatz wie Adrenalin (REUTER, 1965) beschleunigen, die endgültige Markierbarkeit des intracellulären Calciums jedoch nicht erhöhen (SCHOLZ, 1970).

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, weitere Hinweise über den Mechanismus der positiv inotropen Theophyllinwir-

kung zu erhalten. Insbesondere sollte geprüft werden, ob Theophyllin zusätzlich zu der oben geschilderten Steigerung des transmembranösen Ca-Austausches auch dadurch positiv inotrop wirken könnte, daß es die Ca-Speicherefähigkeit intracellulärer Ca-Bindungsstellen beeinflusst. Dazu wurde die Wirkung der Substanz zunächst bei Normaltemperatur am MSV und MSP in einem weiten Konzentrationsbereich untersucht und mit der Wirkung von Adrenalin verglichen. Anschließend prüfte man die Wirkung beider Pharmaka unter Hypothermiebedingungen. Man ging dabei von dem Gedanken aus, daß bei Abkühlung eine Verstärkung der Theophyllinwirkung auftreten müßte, wenn sie überwiegend durch eine Hemmung der aktiven Ca-Aufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum zustande kommt; denn diese Ca-Aufnahme wird durch Abkühlung vermindert (s. z. B. WEBER u. HERZ, 1968). Da bei diesen Versuchen weniger die Kontraktur, sondern vielmehr die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin interessierte, wurden Konzentrationen verwendet, die bei Normaltemperatur ausschließlich positiv inotrop wirkten, also nicht zur Entstehung von Kontrakturen führten. Auch bei den Hypothermieversuchen wurde vergleichend Adrenalin untersucht, um zu prüfen, ob auch hinsichtlich der Temperaturabhängigkeit die Wirkungen von Theophyllin und Adrenalin ähnlich sind.

Die Versuche wurden an isolierten MSV und MSP durchgeführt. Mit zweierlei Präparaten wurde gearbeitet, weil das sarkoplasmatische Retikulum am Ventrikel stärker ausgeprägt ist als am Vorhof (McNUTT u. FAWCETT, 1969). Eine mögliche Verstärkung der Theophyllinwirkung bei Hypothermie müßte daher am Papillarmuskel stärker ausgeprägt sein als am Vorhof.

B. METHODEN

1. Präparate, Mechanogramme, Badlösung und Temperatur

Die Versuche wurden an isolierten Herzpräparaten von 200 bis 500 g schweren Meerschweinchen beiderlei Geschlechts durchgeführt. Als Präparate dienten die linken Vorhöfe und Papillarmuskeln aus dem rechten Ventrikel. Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet, aus den Karotiden entblutet und die Herzen möglichst schnell aus dem Thorax entnommen. Die weitere Präparation erfolgte in carbogensättigter Tyrodelösung bei Zimmertemperatur. Nach der Entfernung des Herzbeutels wurden die Vorhöfe von der Herzbasis abgetrennt, und die Papillarmuskeln mit belassenen Sehnenfäden nach Eröffnung der rechten Kammer entlang dem Septum interventriculare vorsichtig entnommen. Es fanden nur dünne Papillarmuskeln von weniger als 1 mm Durchmesser Verwendung. Präparate, die während der Präparation spontan schlugen, wurden verworfen.

Die isolierten Präparate wurden mit Seidenfäden zwischen zwei Platinelektroden befestigt und in Organbädern suspendiert, die jeweils 70 ml carbogendurchperlte Tyrodelösung von 35°C enthielten. Die Badlösung konnte innerhalb von 1 bis 2 sec gewechselt werden. Die Präparate wurden elektrisch gereizt. Die Reizung erfolgte mit Rechteckimpulsen (Grass Reizgerät S 6; Reizdauer 2 msec; 2 bis 5 fache Schwellenstromstärke) bei einer Frequenz von 1,5 Hz. Die Kontraktionskraft wurde isometrisch über Dehnungsmeßstreifen (Grass FT 03) auf Direktschreibern (Hellige Helco Scriptor) bei einem Papiervorschub von 10 mm/min registriert. Die Vorspannung betrug bei den Vorhöfen 0,75 g, bei den Papillarmuskeln 1,0 g (vgl. Abb. 1).

Als Badlösung diente in allen Versuchen Tyrodelösung folgender Zusammensetzung (Angaben in mM): NaCl 137; KCl 5,4;

CaCl_2 1,8; MgCl_2 1,05; NaH_2PO_4 0,42; NaHCO_3 11,9; Glucose 5,5. Sämtliche Badlösungen wurden mit Carbogen (95 % O_2 , 5 % CO_2) durchperlt.

Mittels zweier Thermostatenkreisläufe, welche die doppelwandigen Organbäder mit Wasser der gewünschten Temperatur umströmten, wurde die Badtemperatur auf 35°C oder 20°C eingestellt und in diesem Bereich konstant gehalten (Abweichung nicht mehr als $\pm 1^\circ\text{C}$). Eine Abkühlung bzw. Wiedererwärmung der Badflüssigkeit von einer Temperatur auf die andere war durch einfachen Wechsel der Thermostatenkreisläufe innerhalb von 10 bis 15 min möglich. Wurde zusätzlich mit Tyrodelösung der gewünschten Temperatur gespült, so konnte der Temperaturwechsel innerhalb von 5min erreicht werden.

Zu Beginn jeden Versuches wurden die Präparate in Tyrodelösung von 35°C schlagend äquilibriert, bis sich die Kontraktionskraft nicht mehr veränderte.

2. Registrierung der Vorspannungs- und Konzentrationswirkungskurven

Für die Untersuchung der Vorspannungswirkungsbeziehung (Abb. 1) wurde folgendermaßen vorgegangen: bei 0,25 g Vorspannung wurden die Präparate zunächst solange gereizt, bis sich die Kontraktionskraft nicht mehr veränderte. Danach unterbrach man die Reizung, erhöhte die Vorspannung um jeweils 0,25 g und spülte mit Tyrodelösung aus. Jetzt wurde die Reizung wieder eingeschaltet und die Kontraktionen bei der neuen Vorspannung über 10 bis 15 min registriert. Schrittweise konnte so die Vorspannung bis auf 1,5 g gesteigert werden. Die Ausmessung der Kontraktionskraft erfolgte jeweils, wenn diese eine konstante Größe erreicht hatte.

Zur Registrierung der Konzentrationswirkungskurven wurden 2 verschiedene Verfahren verwandt:

a) "Ausspülen der Substanz nach jedem Effekt": nach der Äquilibrierung der Präparate wurde das zu untersuchende Pharmakon zugesetzt und die Effekte über 15 min registriert. Anschließend spülte man die Substanz in einer 15 minütigen Spüperiode durch 3 maligen Badwechsel mit normaler Tyrodelösung aus und setzte das Pharmakon in der nächsthöheren bzw. nächstniederen Konzentration zu. In den Versuchen zu Abbildung 2, 4, 7 und 9 wurden so mehrere Konzentrationen an einem Präparat geprüft. Bei den Versuchen mit hohen Theophyllinkonzentrationen (Abb. 2 und 4) wurden für jede Konzentration neue Präparate verwendet (im folgenden als Einzelversuche bezeichnet). Die Ausmessung der Kontraktionskraft erfolgte unmittelbar vor und jeweils 5 min nach der Substanzzugabe.

b) Die Substanzzugabe erfolgte kumulativ, d.h. die Konzentration der Pharmaka wurde ohne zwischenzeitliches Spülen alle 5 bis 6 min schrittweise auf die angegebenen Werte gesteigert. Bei den Versuchen zu Abbildung 6, 11, 15, 16, 17, 18 und 19 registrierte man auf diese Weise jeweils eine gesamte DWK an einem Präparat. Die Ausmessung der Kontraktionskraft erfolgte dabei wieder jeweils 5 min nach der Substanzzugabe. Der erhaltene Wert wurde dann mit dem Ausgangswert der unbehandelten Kontrollen unmittelbar vor der ersten Substanzzugabe verglichen.

3. Substanzen und deren Zugabe

Folgende Substanzen wurden verwendet:

- a) Theophyllin. pur. (C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim oder E. Merck AG, Darmstadt)
- b) Adrenalinbitartrat (Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt(M)-Hoechst)

c) Hexobarbital-Natrium (Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen Bayerwerk)

Alle in den Tabellen und Abbildungen angegebenen Konzentrationen sind Endkonzentrationen der Badlösung. Bei Zugabe wässriger Substanzlösungen machte das zugesetzte Volumen weniger als 1 % der Badflüssigkeit aus.

Adrenalin (die Konzentrationen beziehen sich auf die Base) wurde in einer Konzentration von 2×10^{-3} g/ml in Aqua dest. gelöst. Durch Zugabe von 2 ml 0,1 n HCl zu 50 ml der Lösung konnte diese "Stammlösung" bei einer Temperatur von 0°C mehrere Wochen aufbewahrt werden. Für jeden Versuchstag wurden aus dieser Stammlösung wässrige Verdünnungen hergestellt, die der Badlösung direkt zugegeben wurden. Die Badlösung selbst enthielt zur Stabilisierung des Adrenalins 5×10^{-5} g/ml Ascorbinsäure, welche die Kontraktionskraft der Präparate selbst nicht beeinflusste.

Theophyllin wurde an jedem Versuchstag unter Erwärmen auf 50°C in Tyrodelösung in einer Konzentration von 10^{-2} g/ml gelöst und in den Versuchen mit kumulativer Substanzzugabe direkt der Badlösung zupipettiert. Bei den übrigen Versuchen benutzte man die Theophyllinlösung in entsprechender Menge zum Ansetzen der Versuchstyrodelösungen, die nach Vordegasung und Erwärmung auf 35°C als neue Badfüllung zugegeben wurden.

Hexobarbital-Natrium wurde in Aqua dest. in einer Konzentration von 10^{-1} g/ml gelöst und der Badflüssigkeit direkt zugesetzt.

4. Auswertung

Bei absoluter Auswertung der Kontraktion wurde diese in Gramm/Gramm Trockengewicht (g/g TG) oder nach Zugabe von Pharmaka als Zunahme der Kontraktionskraft gegenüber den

unbehandelten Kontrollen in Delta Gramm/Gramm Trockengewicht ($\Delta g/g$ TG) angegeben. Erfolgte eine relative Auswertung, so wurde die Kontraktionskraft nach der Pharmakagabe in % der Kontrollen (Kontrolle = 100 %) ausgedrückt. In den "Kühlversuchen" (Kap. C III) wurde die Kontraktionskraft der Präparate bevorzugt in $\Delta g/g$ TG angegeben, da hier eine relative Auswertung teilweise zu falschen Ergebnissen geführt hätte (Begründung s. Text zu Abb. 15). Auf die Vorteile der absoluten Auswertung wiesen schon andere Autoren hin (HODITZ, 1963; RALL u. WEST, 1963; MEINERTZ u. SCHOLZ, 1969; STRUBELT et al., 1970).

Die Auswertung der Kontrakturen erfolgte 5, 10 und 15 min nach der Substanzzugabe in g/g TG oder in % der Gesamtverkürzung (GV = Kontraktur + Kontraktion = 100 %). Aus methodischen Gründen (z. B. Schwankungen der Grundlinie) wurden nur solche Kontrakturen berücksichtigt, die mehr als 5 % der Gesamtverkürzung ausmachten.

5. Statistische Bearbeitung der Versuchsergebnisse

Alle statistischen Angaben in den Abbildungen und Tabellen erfolgen als Mittelwert $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$); N ist die Anzahl der Einzelwerte. Zum Vergleich zweier Mittelwerte wurde soweit möglich der t-Test verwendet. Als Grenze für einen signifikanten Unterschied wurde entsprechend der internationalen Literatur zum vorliegenden Problemkreis ein P-Wert von 0,05 angesehen. P-Werte über 0,05 galten als statistisch nicht signifikant (n.s.). Die Berechnungen wurden nach den bei SNEDECOR (1950) bzw. Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen (6. Auflage 1960) angegebenen Richtlinien durchgeführt.

C. ERGEBNISSE

I. Einfluß der Vorspannung auf die Kontraktionskraft von MSV und MSP

Um eine möglichst optimale Übertragung der in den kontraktiven Elementen entwickelten Spannung zu erzielen, wurde zunächst untersucht, bei welcher Vorspannung der Präparate deren Kontraktionskraft maximal war.

Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse von Versuchen an MSV und MSP, bei denen man die Vorspannung von 0,25 g bis 1,5 g schrittweise um jeweils 0,25 g steigerte und die zugehörige Kontraktionskraft in g/g TG maß. Man sieht, daß die Kontraktionskraft bei einer Vorspannung von 0,25 g am geringsten war. Mit Erhöhung der Vorspannung erfuhr sie an beiden Präparaten eine Steigerung und war am MSV bei 0,75 g, am MSP bei 1,0 g maximal. Höhere Vorspannungen ergaben eine Wiederabnahme der Kontraktionskraft. Den maximalen Wert der Kontraktionskraft hatten beim MSV bei 0,75 g 6 von 8 Präparaten, beim MSP bei 1,0 g 7 von 11 Präparaten erreicht.

Alle weiteren Versuche wurden am MSV bei 0,75 g, am MSP bei 1,0 g Vorspannung durchgeführt.

Die Abbildung zeigt weiterhin, daß die Kontraktionskraft der MSP gegenüber derjenigen der MSV bei der standardisierten Messung in g/g TG etwa 5 mal größer war. Dies ist dadurch zu erklären, daß das TG der MSP mit durchschnittlich 0,7 mg um etwa das 10-fache geringer war als das der MSV, deren TG etwa 8 mg ausmachte. Dagegen unterschied sich die Kontraktionskraft, gemessen in Gramm, bei beiden Präparaten nur um etwa den Faktor 2,5. Sie betrug bei "optimaler" Vorspannung beim MSP etwa 0,2 g, beim MSV 0,5 g.

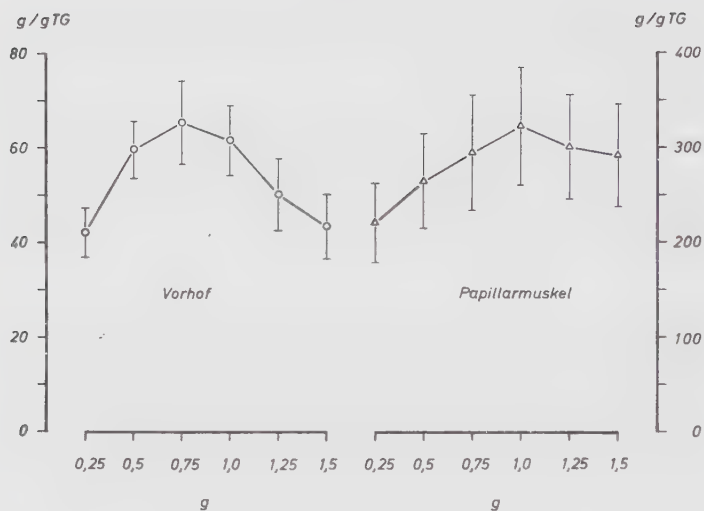


Abb. 1:

Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSV (linke Abb.; Vorhof) und MSP (rechte Abb.; Papillarmuskel) in Abhängigkeit von der Vorspannung. Ordinate: Kontraktionskraft in g/g TG. Abszissen: Vorspannung in g. N = 8 (MSV), N = 11 (MSP).

II. Die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin und Adrenalin am MSV und MSP bei Normaltemperatur

1. Theophyllin

a) Charakterisierung der positiv inotropen Theophyllinwirkung am MSV

Die Theophyllinwirkung wurde beim MSV in einem Konzentrationsbereich von 5×10^{-6} bis 10^{-2} g/ml untersucht. Dabei wurde die Konzentrationsfolge 5×10^{-5} bis 5×10^{-6} g/ml Theophyllin jeweils an einem Präparat geprüft (zwischen den Effekten jeweils Ausspülen der Substanz). Da sich jedoch hohe Theophyllindosen nur schwer ausspülen ließen, und es nach dem Spülen zu einer starken Verkleinerung der Ausgangsamplitude kam, wurden ab 10^{-4} g/ml Einzelversuche durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Abbildung 2 dargestellt. In Abbildung 2 unten wurde die Kontraktionskraft nach Theophyllin in % der Kontrollen, in Abbildung 2 oben als Zunahme gegenüber den Kontrollen in Δ g/g TG aufgetragen.

Die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin begann bei den MSV bei einer Konzentration von 10^{-5} g/ml. Bei weiterer Steigerung der Konzentration erreichte sie bei 5×10^{-4} g/ml ein Maximum und nahm bei supramaximalen Konzentrationen wieder deutlich ab. Ab 5×10^{-3} g/ml wirkte Theophyllin sogar negativ inotrop. In Abbildung 3 ist die Theophyllinwirkung bei verschiedenen Konzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt. Man sieht, daß die Wirkung von Theophyllin sofort nach der Substanzzugabe einsetzte und innerhalb von 1 bis 2 min ein Maximum erreichte. Danach kam es in niederen Konzentrationen bis etwa 5×10^{-4} g/ml zu einer nur geringfügigen Wiederabnahme der Theophyllinwirkung. In hohen Konzentrationen dagegen (ab 10^{-3} g/ml) war diese Wiederabnahme deutlich

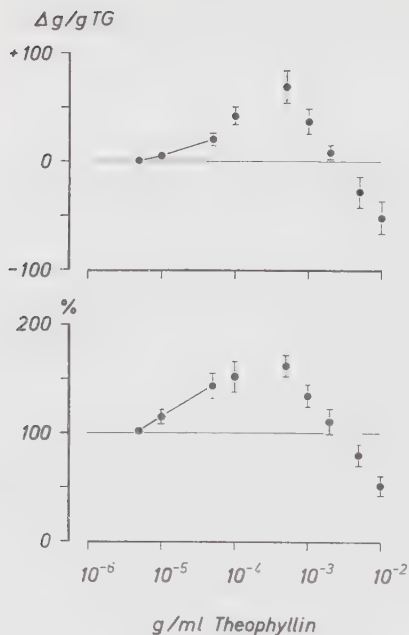


Abb. 2:

Wirkung von Theophyllin auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSV. Ordinate: Zunahme der Kontraktionskraft nach Theophyllin gegenüber den Kontrollen in $\Delta g/g TG$ (obere Abb.) und Kontraktionskraft nach Theophyllin in % der Kontrollen (Kontrolle = 100 %; untere Abb.). Abszisse: Theophyllinkonzentration in g/ml, log. Maßstab. N = 5-9. Ab 10^{-4} g/ml Theophyllin Einzelversuche. Ausgangskraft der Kontraktion (alle Werte zusammengefaßt): $86,6 \pm 6,19$ g/g TG (N = 60).

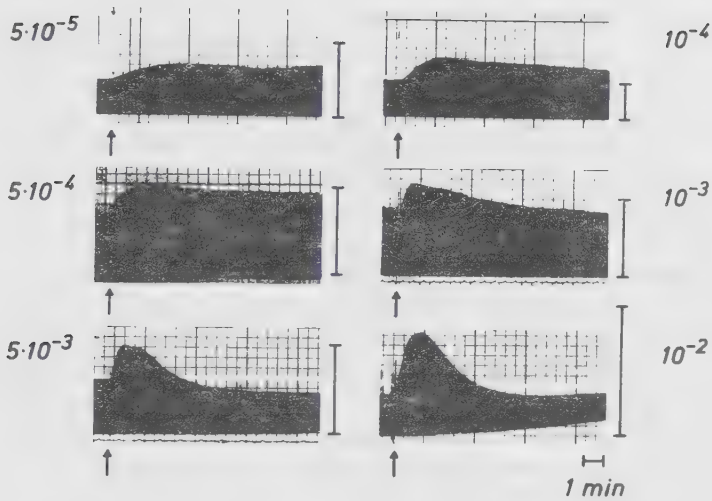


Abb. 3:

Wirkung von Theophyllin auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSV. Bei $\uparrow$ Zugabe von Theophyllin in den neben den Einzelabbildungen angegebenen Konzentrationen (in g/ml). Senkrechte Markierungen = 1 g.

ausgeprägt und bekam einen zweiphasischen Verlauf. Die Kontraktionskraft fiel zunächst schnell, nach 4 bis 5 min nur noch allmählich wieder ab. Die Phase der raschen Wiederabnahme erklärt, zusammen mit der ab 2×10^{-3} g/ml auftretenden Kontraktur, warum die Substanz in hohen Konzentrationen bei Ausmessung der Kontraktionskraft 5 min nach der Substanzzugabe nur noch schwach positiv bzw. ab 5×10^{-3} g/ml sogar negativ inotrop wirkte. In Tabelle I ist das Ausmaß der Kontraktur quantitativ erfaßt. Die Kontraktur machte 15 min nach der Substanzzugabe bei 2×10^{-3} g/ml 10 %, bei 5×10^{-3} g/ml 17 % und bei 10^{-2} g/ml 47 % der Gesamtverkürzung aus. Die Zeitspanne vom Augenblick der Substanzzugabe bis zum Kontrakturbeginn war dabei um so kürzer, je höher die Konzentration war (etwa 7 min bei 2×10^{-3} g/ml; 4 min bei 5×10^{-3} g/ml; 3 min bei 10^{-2} g/ml). Höhere Theophyllindosen führten nicht nur zu Kontrakturen, sondern lösten bei manchen Präparaten schon nach 1 bis 3 min (also vor dem zu erwartenden Beginn einer möglichen Kontraktur) Spontankontraktionen mit 2 bis 3 facher Frequenzsteigerung aus (s. Tab. II). Eine Beziehung zwischen der Höhe der Konzentration und der Häufigkeit der Arrhythmien bestand jedoch nicht.

b) Charakterisierung der positiv inotropen Theophyllinwirkung am MSP

Wie am Vorhof wurde die Theophyllinwirkung in einem Konzentrationsbereich von 5×10^{-6} bis 10^{-2} g/ml am MSP geprüft. Die Konzentrationsfolge 5×10^{-6} bis 10^{-4} g/ml wurde an einem Präparat untersucht (mit Spülen zwischen den Effekten). Aus den gleichen Gründen wie am MSV wurden ab 5×10^{-4} g/ml Einzelversuche durchgeführt.

Abbildung 4 zeigt die Ergebnisse bei absoluter (Abb. 4 oben) und relativer Auswertung (Abb. 4 unten). Man sieht, daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin am MSP

[Theophyllin] g/ml		2×10^{-3}			5×10^{-3}			10^{-2}		
		5	10	15	5	10	15	5	10	15
MSV	$\bar{x}$	-	5,7	9,8	-	13,4	26,1	5,3	14,7	26,5
	$s_{\bar{x}}$	-	2,18	2,79	-	5,90	7,59	1,61	3,83	5,52
	$\bar{x}$	-	6,0	9,8	-	16,5	29,4	8,5	27,8	47,0
	$s_{\bar{x}}$	-	2,44	2,64	-	6,24	6,11	2,18	5,69	4,83
	Z/N	0/9	6/9	8/9	0/7	7/7	7/7	5/6	5/6	6/6
MSP	$\bar{x}$	6,6			4,4			2,8		
	$s_{\bar{x}}$	1,08			0,83			1,46		
	$\bar{x}$	-	-	-	-	31,5	66,3	-	49,3	72,1
	$s_{\bar{x}}$	-	-	-	-	12,26	21,08	-	20,18	19,82
	$\bar{x}$	-	-	-	-	5,4	12,3	-	8,3	14,4
		$s_{\bar{x}}$	-	-	-	1,80	3,36	-	2,83	3,14
		Z/N	0/11	0/11	0/11	0/13	11/13	0/10	6/10	8/10
	$\bar{x}$	-			7,0			6,0		
	$s_{\bar{x}}$	-			0,52			0,95		

Tab. I:

Kontrakt nach 2×10^{-3} bis 10^{-2} g/ml Theophyllin bei elektrisch gereizten MSV und MSP. Auswertung 5, 10 und 15 min nach der Theophyllinzugabe in g/g TG und % der Gesamtverkürzung ($GV = 100\%$). Z = Anzahl der Präparate bei denen eine Kontraktur auftrat; N = Gesamtzahl der untersuchten Präparate. B = Kontrakturbeginn in min nach Theophyllinzugabe, angegeben als Mittelwert des Kontrakturbeginns derjenigen Präparate, bei denen es innerhalb von 15 min zur Kontraktur kam. Ausgeklammert der Kontraktur siehe Legende zu Abbildung 2. - = keine Kontraktur. Badtemperatur 35°C .

Theophyllin g/ml		10^{-4}	5×10^{-4}	10^{-3}	2×10^{-3}	5×10^{-3}	10^{-2}
MSV	Z/N	2/6	1/8	0/7	3/9	2/9	0/6
MSP	Z/N	0/11	0/9	0/12	1/11	0/14	0/10

Tab. II:

Spontankontraktionen (Extrasystolen) bei MSV und MSP innerhalb 15 min nach Gabe von Theophyllin. Z = Anzahl der Präparate, bei denen es zu Extrasystolen bei der betreffenden Theophyllinkonzentration (in g/ml) kam. N = Gesamtzahl der Präparate. Bei Konzentrationen unter 10^{-4} g/ml Theophyllin waren keine Arrhythmien zu beobachten. Badtemperatur 35°C .

bei 5×10^{-6} g/ml begann und bei Steigerung der Dosis zunächst langsam, ab 5×10^{-4} g/ml aber deutlich zunahm. Bei einer Konzentration von 2×10^{-3} g/ml war die positiv inotrope Wirkung der Substanz maximal und nahm bei weiterer Erhöhung der Dosis wieder deutlich ab. Zu einer negativ inotropen Wirkung kam es allerdings nicht. In Abbildung 5 ist der zeitliche Verlauf der Theophyllinwirkung dargestellt. Wie beim MSV setzte die Wirkung von Theophyllin sofort nach der Substanzzugabe ein, war nach 1 bis 2 min maximal und fiel danach zunächst schnell, nach 4 bis 5 min nur noch allmählich wieder ab. Auch am MSP war die Phase der raschen Wiederabnahme deutlich erst bei hohen Theophyllindosen ab etwa 2×10^{-3} g/ml ausgeprägt. Sie erklärt auch hier, daß Theophyllin bei supramaximalen Dosen nur noch schwach positiv inotrop wirkte. Hohe Theophyllinkonzentrationen (ab 5×10^{-3} g/ml) führten außerdem zu Kontrakturen, die 15 min nach der Substanzzugabe mit 12 % (5×10^{-3} g/ml) und 14 % (10^{-2} g/ml) der Gesamtverkürzung allerdings geringer ausgeprägt waren als am Vorhof

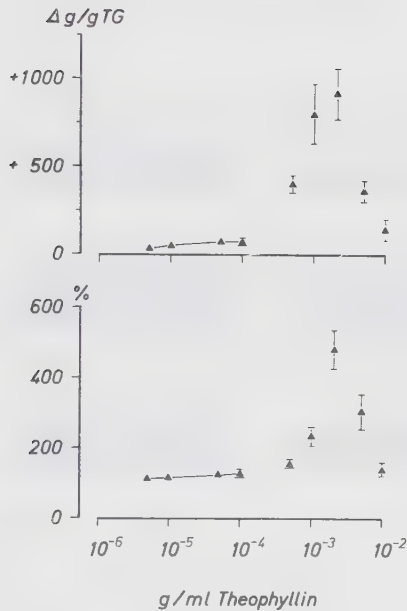


Abb. 4:

Wirkung von Theophyllin auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSP. Ordinaten: Zunahme der Kontraktionskraft nach Theophyllin gegenüber den Kontrollen in $\Delta g/g TG$ (obere Abb.) und Kontraktionskraft nach Theophyllin in % der Kontrollen (Kontrolle = 100 %; untere Abb.). Abszisse: Theophyllinkonzentration in g/ml, log. Maßstab. N = 9-13. Ab 5×10^{-4} g/ml Theophyllin Einzelversuche. Ausgangskraft der Kontraktion (alle Werte zusammengefaßt): $420,0 \pm 42,90$ g/g TG (N = 96).

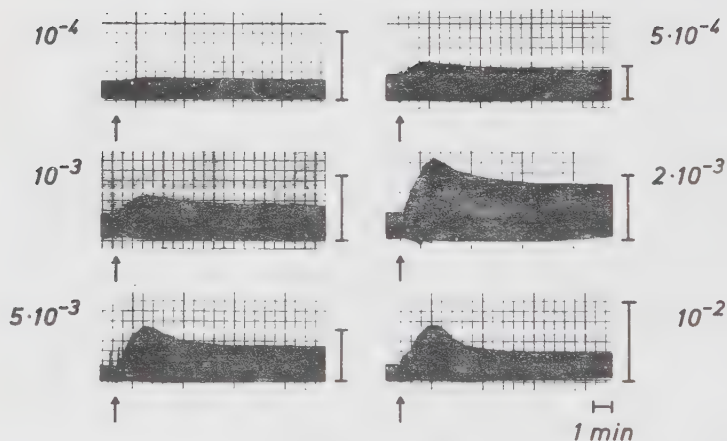


Abb. 5:

Wirkung von Theophyllin auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSP. Bei $\uparrow$ Zugabe von Theophyllin in den neben den Einzelabbildungen angegebenen Konzentrationen (in g/ml). Senkrechte Markierungen = 1 g.

(vgl. Tab. I). Zu Spontanrhythmen kam es nur bei einem von 11 Präparaten bei einer Konzentration von 2×10^{-3} g/ml (s. Tab. II).

c) Quantitativer Vergleich der Theophyllinwirkung am MSV und MSP

Die Abbildungen 2 und 4 zeigten, daß die Dosiswirkungsbeziehungen von Theophyllin am MSV und MSP qualitativ im wesentlichen übereinstimmten. An beiden Präparaten nahm die positiv inotrope Theophyllinwirkung bei steigender Konzentration zu, erreichte einen Maximalwert und nahm bei supra-maximalen Dosen wieder deutlich ab. Das Maximum der Theophyllinwirkung wurde allerdings am MSP erst bei höherer Konzentration (2×10^{-3} g/ml) erreicht als am MSV (5×10^{-4} g/ml).

Ein quantitativer Vergleich der Theophyllinwirkung am MSV und am MSP war mit Hilfe der in Abbildung 2 und 4 dargestellten Ergebnisse nicht ohne weiteres möglich, da es bei den Einzelversuchen zu relativ starken Schwankungen der Ausgangskraft der unbehandelten Präparate kam. Dies machte vor allem eine relative Auswertung der Versuchsergebnisse problematisch. So zeigte sich in Abbildung 4 unten, daß die Kontraktionskräfte bei relativer Auswertung bei 10^{-3} und 2×10^{-3} g/ml Theophyllin signifikant, bei absoluter Auswertung (Abb. 4 oben) aber nicht signifikant voneinander unterschieden waren.

Um die Wirkungen von Theophyllin am MSV und MSP auch quantitativ vergleichen zu können, wurde Theophyllin an beiden Präparaten bei kumulativer Substanzzugabe verglichen. Da weniger die Kontraktur, sondern vielmehr die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin interessierte, wurden in diesen Versuchen lediglich die Konzentrationen 10^{-5} bis 10^{-3} g/ml Theophyllin untersucht, die in den bisher ge-

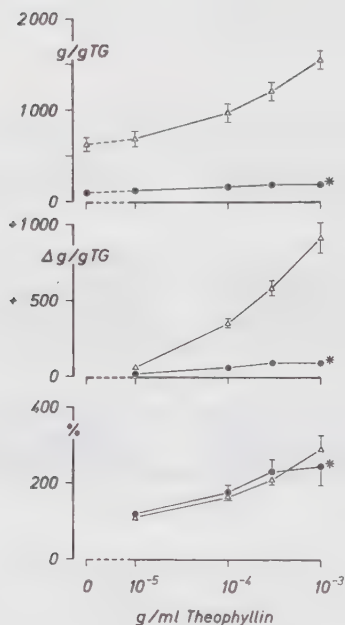


Abb. 6:

Wirkung von Theophyllin auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSV (●—●) und MSP (Δ — Δ) bei kumulativer Substanzzugabe. Ordinaten: Kontraktionskraft vor und nach Gabe von Theophyllin in g/g TG (obere Abb.), Zunahme der Kontraktionskraft nach Theophyllin gegenüber den Kontrollen in $\Delta g/g\ TG$ (mittlere Abb.) und Kontraktionskraft in % der Kontrollen (Kontrolle = 100 %; untere Abb.). Abszisse: Theophyllinkonzentration in g/ml, log. Maßstab. N = 11, bei * N = 10 (MSV); N = 14 (MSP).

schilderten Versuchen bei keinem der Präparate zu Kontrakturen geführt hatten. Die Ergebnisse sind in Abbildung 6 zusammengefaßt. Auch bei kumulativer Substanzzugabe begann die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin bei beiden Präparaten bei 10^{-5} g/ml und nahm mit steigender Konzentration zu. In dem untersuchten Konzentrationsbereich war sie beim MSP bei 10^{-3} g/ml, beim MSV bei 3×10^{-4} bzw. 10^{-3} g/ml maximal. Kontrakturen traten bei der gewählten Einwirkzeit der Substanz von 5 min nicht auf. Wie Abbildung 6 unten zeigt, war die Theophyllinwirkung bei relativer Auswertung bei beiden Präparaten in allen Konzentrationen etwa gleich stark ausgeprägt. Dies widerspricht nicht den in Abbildung 6 Mitte gezeigten Ergebnissen, wonach die absolute Zunahme der Kontraktionskraft nach Theophyllin (gemessen in Δ g/g TG) stärker ausgeprägt war als am Vorhof; denn man muß berücksichtigen, daß die Ausgangskraft der unbehandelten Präparate beim MSP mit etwa 627 g/g TG wesentlich höher lag als am MSV mit 98 g/g TG (vgl. Abb. 6 oben).

2. Adrenalin

a) Charakterisierung der positiv inotropen Adrenalinwirkung am MSV

Die Wirkung von Adrenalin wurde in einem Konzentrationsbereich von 10^{-9} bis 10^{-4} g/ml untersucht. Der obere Teil der Abbildung 7, in der die Kontraktionskräfte vor und nach Gabe von Adrenalin dargestellt sind, veranschaulicht das methodische Vorgehen: an 6 Präparaten wurden jeweils die Konzentrationsfolge 10^{-9} bis 10^{-7} g/ml und an weiteren 12 Präparaten die Konzentrationsfolge 10^{-7} bis 10^{-4} g/ml geprüft (das erste Kurvenpaar beginnt bei 10^{-9} g/ml und endet bei 10^{-7} g/ml, das zweite beginnt bei 10^{-7} und endet bei

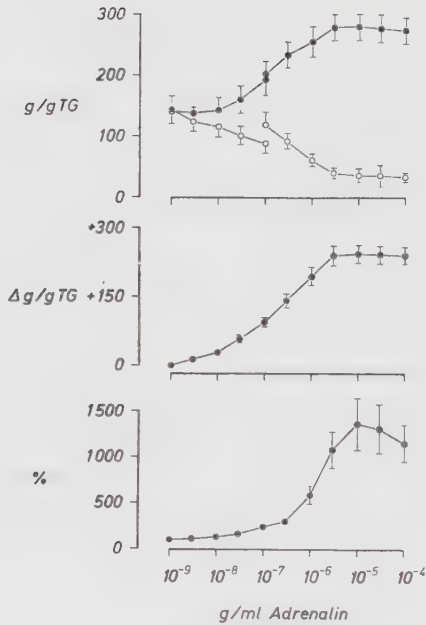


Abb. 7:

Wirkung von Adrenalin auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSV. Ordinaten, von oben nach unten: Kontraktionskraft vor (o—o) und nach (●—●) Gabe von Adrenalin in g/g TG (obere Abb.; linkes Kurvenpaar von 10^{-9} bis 10^{-7} g/ml, N = 6; rechtes Kurvenpaar von 10^{-7} bis 10^{-4} g/ml, N = 12). Zunahme der Kontraktionskraft nach Adrenalin gegenüber den Kontrollen in $\Delta g/g\ TG$ (mittlere Abb.) und Kontraktionskraft nach Adrenalin in % der Kontrollen (Kontrolle = 100 %; untere Abb.). In der mittleren und unteren Abb. sind alle Werte zusammengefaßt (N = 6-18). Abszisse: Adrenalinkonzentration in g/ml, log. Maßstab.

10^{-4} g/ml). Zwischen den Effekten wurde die Substanz jeweils ausgespült. Das geschilderte Vorgehen war notwendig, da die Ausgangsamplitude (offene Symbole in Abb. 7 oben) infolge Ermüdung der Präparate deutlich abnahm. Einzelversuche, wie sie bei höheren Konzentrationen von Theophyllin durchgeführt wurden, waren bei den DWK mit Adrenalin nicht notwendig, da sich die Substanz im Gegensatz zu Theophyllin in allen Konzentrationen relativ gut ausspülen ließ. In den Kurven der Abbildung 7 Mitte und unten sind alle Werte zusammengefaßt.

Wie Abbildung 7 zeigt, begann die Adrenalinwirkung beim MSV bei 3×10^{-9} g/ml, nahm mit steigender Konzentration zu und erreichte bei 10^{-5} g/ml ein Maximum. Im Gegensatz zur Theophyllinwirkung fehlte eine deutliche Wiederabnahme der Kontraktionskraft bei den supramaximalen Konzentrationen: die maximale Zunahme der Kontraktionskraft nach Adrenalin gegenüber den Kontrollen bei 10^{-5} g/ml war sowohl bei absoluter (Abb. 7 Mitte) als auch bei relativer Auswertung (Abb. 7 unten) nicht nennenswert verschieden von den Werten bei 3×10^{-6} , 3×10^{-5} und 10^{-4} g/ml Adrenalin. Einige typische Mechanogramme erläutern den zeitlichen Verlauf der Adrenalinwirkung (Abb. 8). Man sieht, daß die Wirkung von Adrenalin sofort nach der Zugabe einsetzte und sehr schnell (innerhalb 1 min) ein Maximum erreichte. Danach nahm die Kontraktionskraft bei allen untersuchten Konzentrationen, selbst bei einer Registrierung über 15 min, nur noch geringfügig wieder ab. Auch dieser Befund steht im Gegensatz zur Theophyllinwirkung (vgl. Abb. 3), die zwar ebenfalls sofort nach der Substanzzugabe begann, bei der es aber in hohen Konzentrationen zu einer deutlichen Wiederabnahme der Kontraktionskraft kam. Außerdem entwickelte sich die positiv inotrope Wirkung von Adrenalin noch schneller als die von Theophyllin. Kontrakturen traten im Gegensatz zu Theophyllin auch in hohen Dosen innerhalb von 15 min nicht auf. Toxische Effekte von Adrenalin äußerten sich vielmehr in der Auslösung von Spontanrhythmen, die bei einem Teil der Präparate zu beob-

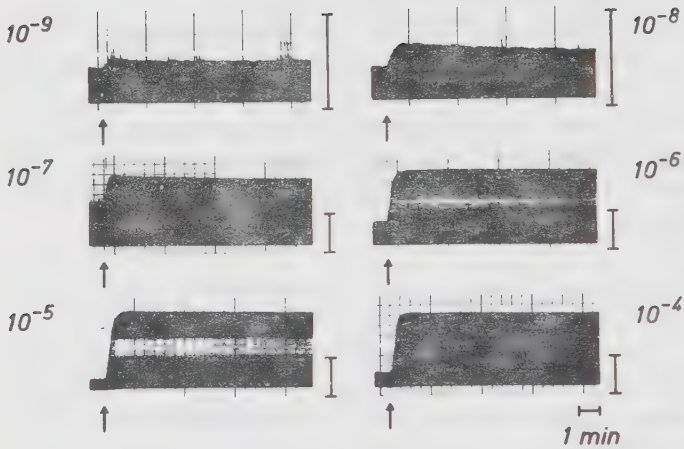


Abb. 8:

Wirkung von Adrenalin auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSV. Bei ↑ Zugabe von Adrenalin in den neben den Einzelabbildungen angegebenen Konzentrationen (in g/ml). Senkrechte Markierungen = 1 g.

achten waren (Tab. III).

Adrenalin g/ml		10^{-7}	3×10^{-7}	10^{-6}	3×10^{-6}	10^{-5}	3×10^{-5}	10^{-4}
MSV	Z/N	1/18	2/12	3/12	2/12	2/12	4/12	4/12
MSP	Z/N	1/11	5/17	7/11	7/11	6/11	6/11	6/11

Tab. III:

Spontankontraktionen (Extrasystolen) bei MSV und MSP innerhalb von 15 min nach Gabe von Adrenalin. Bezeichnungen wie in Tabelle II. Bei Konzentrationen unter 10^{-7} g/ml Adrenalin waren keine Arrhythmien zu beobachten. Badtemperatur 35°C .

b) Charakterisierung der positiv inotropen Adrenalinwirkung am MSP

Auch am MSP wurde die Adrenalinwirkung wie am MSV in Konzentrationen von 10^{-9} bis 10^{-4} g/ml untersucht. Das methodische Vorgehen ist aus dem oberen Teil der Abbildung 9 ersichtlich, in dem die Kontraktionskräfte jeweils vor und nach der Gabe von Adrenalin gegenübergestellt sind. Aus den gleichen Gründen, wie sie oben für den MSV angegeben sind (Abnahme der Ausgangsamplitude infolge Ermüdung der Präparate), wurden nicht alle Konzentrationen an einem Präparat, sondern an 6 Präparaten die Konzentrationsfolge 10^{-9} bis 3×10^{-7} g/ml und an weiteren 8 Präparaten die Konzentrationsfolge 3×10^{-7} bis 10^{-4} g/ml geprüft (zwischen den Effekten jeweils Ausspülen der Substanz). In Kurven der Abbildung 9 Mitte und unten sind alle Werte zusammengefaßt.

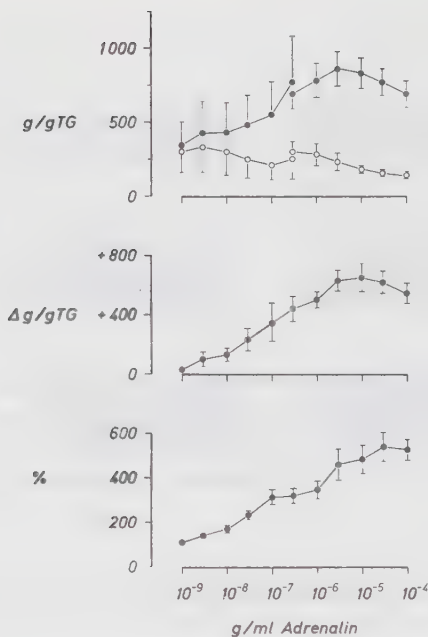


Abb. 9:

Wirkung von Adrenalin auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSP. Ordinaten von oben nach unten: Kontraktionskraft vor (o—o) und nach (●—●) Gabe von Adrenalin in g/g PG (obere Abb.; linkes Kurvenpaar von 10^{-9} bis 3×10^{-7} g/ml, N = 6; rechtes Kurvenpaar von 3×10^{-7} bis 10^{-4} g/ml, N = 7-8). Zunahme der Kontraktionskraft nach Adrenalin gegenüber den Kontrollen in Δg/g TG (mittlere Abb.) und Kontraktionskraft nach Adrenalin in % der Kontrollen (Kontrolle = 100 %; untere Abb.). In der mittleren und unteren Abbildung sind alle Werte zusammengefaßt (N = 6-13). Abszisse: Adrenalinkonzentration in g/ml, log. Maßstab.

Wie beim MSV begann die Adrenalinwirkung bei etwa 3×10^{-9} g/ml und nahm mit steigender Konzentration zu (Abb. 9 Mitte und unten). Bei relativer Auswertung (Abb. 9 unten) war die Wirkung von Adrenalin bei 3×10^{-5} g/ml, bei absoluter Auswertung (Abb. 9 Mitte) bei 10^{-5} g/ml maximal. Wie beim Vorhof fehlte eine Wiederabnahme der Kontraktionskräfte bei den supramaximalen Konzentrationen: die Kontraktionskräfte nach Adrenalin waren bei den Konzentrationen 3×10^{-6} bis 10^{-4} g/ml sowohl bei relativer als auch bei absoluter Auswertung nicht wesentlich voneinander unterschieden. In Abbildung 10 ist die Adrenalinwirkung bei mehreren Konzentrationen wieder in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt. Der Verlauf der Mechanogramme entspricht im wesentlichen denen der Vorhöfe (vgl. Abb. 8). Auch beim MSP setzte die Wirkung von Adrenalin sofort nach Substanzzugabe ein und erreichte etwa nach 1 min ein Maximum. Auch am MSP ist die Geschwindigkeit, mit der das Maximum der Kontraktionskraft erreicht wird, bei Adrenalin größer als bei Theophyllin. Nach Erreichen des Maximums kam es selbst bei hohen Konzentrationen von Adrenalin innerhalb von 15 min nur zu einer geringfügigen Wiederabnahme der Kontraktionskraft (vgl. dazu den zweiphasischen Verlauf der Theophyllinwirkung in Abb. 5). Kontraktionen wurden innerhalb von 15 min unter dem Einfluß von Adrenalin bei keiner Konzentration beobachtet. Bei hohen Adrenalinkonzentrationen (ab 10^{-7} g/ml) traten wie beim MSV Spontanrhythmen auf (vgl. Tab. III). Sie waren bei gegebener Konzentration häufiger als am MSV zu beobachten.

c) Quantitativer Vergleich der Adrenalinwirkung am MSV und MSP

Die bisher geschilderten Dosiswirkungsbeziehungen (Abb. 7 und 9) zeigten, daß die Adrenalinwirkung am MSV und MSP sehr ähnlich war. Um die Wirkung von Adrenalin an beiden Präparaten quantitativ zu vergleichen, wurden wie bei Theophyllin (vgl. Abb. 6) auch mit Adrenalin kumulative DWK re-

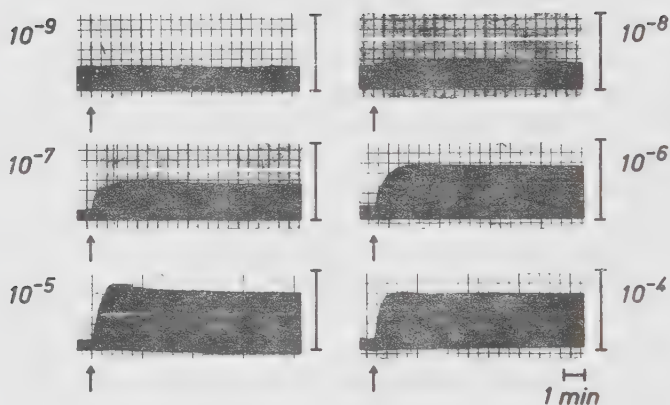


Abb. 10:

Wirkung von Adrenalin auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSP. Bei $\uparrow$ Zugabe von Adrenalin in den neben den Einzelabbildungen angegebenen Konzentrationen (in g/ml). Senkrechte Markierungen = 1 g.

gistriert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 11 für einen Konzentrationsbereich von 10^{-9} bis 10^{-5} g/ml Adrenalin bei relativer (Abb. 11 unten) und absoluter Auswertung (Abb. 11 oben und Mitte) dargestellt.

Die Abbildung zeigt, daß die Adrenalinwirkung an beiden Präparaten, wie in den in Abbildung 7 und 9 geschilderten Versuchen, bei 10^{-9} bis 10^{-8} g/ml einsetzte und in allen dargestellten Kurven bei 10^{-5} g/ml ein Maximum erreichte. Bei relativer Auswertung der erhaltenen Werte (Abb. 11 unten) war die Adrenalinwirkung beim MSV deutlich stärker ausgeprägt als beim MSP. Andere Ergebnisse zeigen sich jedoch, wenn man die Zunahme der Kontraktionskraft nach Adrenalin absolut in Δ g/g TG aufträgt (Abb. 11 Mitte). Bei dieser Art der Auswertung ist die Adrenalinwirkung am MSP wesentlich stärker als am MSV. Der Unterschied der Ergebnisse bei den verschiedenen Darstellungsarten wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß die Ausgangskraft beim MSV wesentlich geringer war als beim MSP (vgl. Abb. 11 oben, Adrenalinkonzentration = 0), so daß dort eine nur geringe Steigerung der Kontraktionskraft bei relativer Auswertung stärker als am MSP ins Gewicht fällt.

3. Quantitativer Vergleich der Adrenalin- und Theophyllinwirkung am MSV und MSP

Zu einem direkten Vergleich der beiden Pharmaka wurden die kumulativen DWK (gleiche methodische Bedingungen!) aus den Abbildungen 6 und 11 verwendet und getrennt für den MSV (Abb. 12) und den MSP (Abb. 13) auf einer gemeinsamen Abbildung gegenübergestellt. Die Konzentration der Pharmaka wurde hierzu in M angegeben (MG Adrenalin = 183,2; MG Theophyllin = 198,1).

Wie bereits erwähnt, wirkten Adrenalin und Theophyllin an beiden Präparaten dosisabhängig positiv inotrop. Wie Ab-

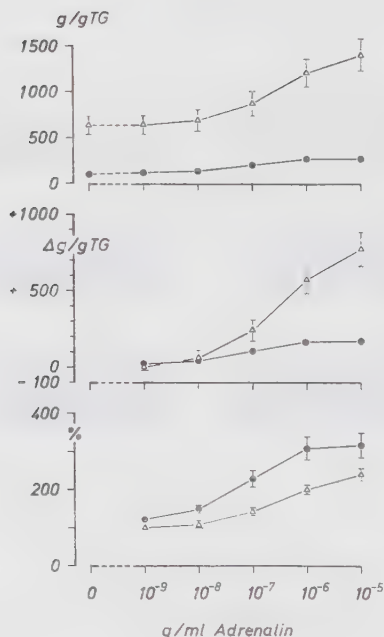


Abb. 11:

Wirkung von Adrenalin auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSV (●—●) und MSP (Δ—Δ) bei kumulativer Substanzzugabe. Ordinaten: Kontraktionskraft vor und nach Gabe von Adrenalin in g/g TG (obere Abb.), Zunahme der Kontraktionskraft nach Adrenalin gegenüber den Kontrollen in $\Delta g/g\ TG$ (mittlere Abb.) und Kontraktionskraft nach Adrenalin in % der Kontrolle (Kontrolle = 100 %; untere Abb.). Abszisse: Adrenalinkonzentration in g/ml, log. Maßstab. N = 10 (MSV); N = 12 (MSP).

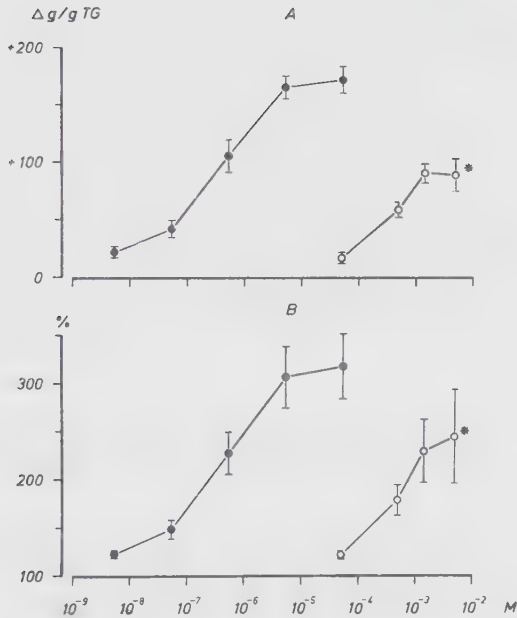


Abb. 12:

Wirkung von Adrenalin (●—●) und Theophyllin (○—○) auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSV bei kumulativer Substanzzugabe. Ordinaten: Zunahme der Kontraktionskraft nach Adrenalin bzw. Theophyllin gegenüber den Kontrollen in $\Delta g/g TG$ (obere Abb.) und Kontraktionskraft in % der Kontrollen (Kontrolle = 100 %; untere Abb.). Abszisse: Konzentration der untersuchten Substanz in M, log. Maßstab. Ausgangskraft der Kontraktion: $94,8 \pm 13,49$ g/g TG (Adrenalin; N = 10) und $97,6 \pm 13,99$ (Theophyllin; N = 11, bzw. bei * N = 10).

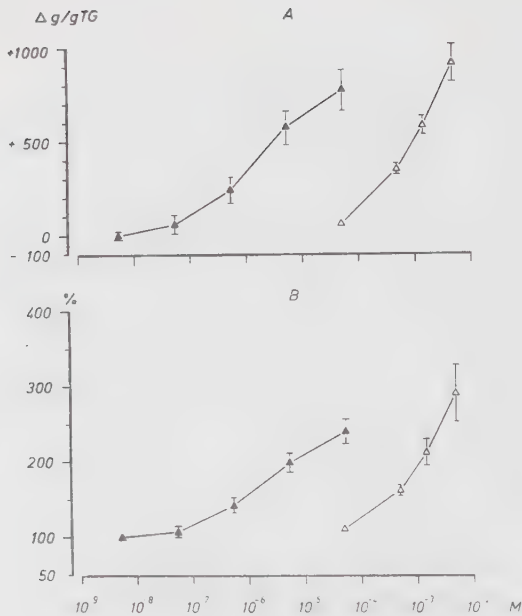


Abb. 13:

Wirkung von Adrenalin (▲—▲) und Theophyllin (△—△) auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSP bei kumulativer Substanzzugabe. Ordinaten: Zunahme der Kontraktionskraft nach Adrenalin bzw. Theophyllin gegenüber den Kontrollen in $\Delta g/g TG$ (obere Abb.) und Kontraktionskraft in % der Kontrollen (Kontrolle = 100 %; untere Abb.). Abszisse: Konzentration der untersuchten Substanz in M, log. Maßstab. Ausgangskraft der Kontraktion: $628,0 \pm 104,87 g/g TG$ (Adrenalin; N = 12) und $627,0 \pm 76,94 g/g TG$ (Theophyllin; N = 14).

bildung 12 und 13 zeigen, war dabei Adrenalin sowohl am MSV als auch am MSP in etwa 10^4 -fach kleinerer Konzentration wirksam als Theophyllin. In etwa äquimolaren Konzentrationen ($5,46 \times 10^{-5}$ M Adrenalin und $5,05 \times 10^{-5}$ M Theophyllin) hatte die Adrenalinwirkung bereits ihr Maximum erreicht, während die Theophyllinwirkung eben nachzuweisen war. Die maximal positiv inotrope Wirkung von Adrenalin ($5,46 \times 10^{-5}$ M = 10^{-5} g/ml) und Theophyllin ($5,05 \times 10^{-3}$ M = 10^{-3} g/ml) war beim MSP bei absoluter und relativer Auswertung (Abb. 13 A und B) nicht signifikant unterschieden, beim MSV war sie bei absoluter (Abb. 12 A), nicht jedoch bei relativer Auswertung (Abb. 12 B), für Adrenalin signifikant stärker als für Theophyllin.

III. Die Wirkung von Theophyllin und Adrenalin am MSV und MSP bei Erniedrigung der Temperatur

1. Allgemeine Versuchsanordnung - Theophyllin

In diesem Abschnitt der Arbeit sollte der Einfluß der Temperatur auf die Theophyllin- und Adrenalinwirkung am MSV und MSP geprüft werden. Um möglichst einfache und doch gut vergleichbare Versuchsbedingungen zu schaffen, wurden DWK mit kumulativer Substanzzugabe gewählt. Die untersuchten Konzentrationen waren bei Adrenalin 10^{-9} bis 10^{-5} g/ml, bei Theophyllin 10^{-5} bis 10^{-3} g/ml.

Zur Erläuterung der Versuchsanordnung, die im Prinzip bei allen weiteren Versuchen angewandt wurde, zeigt Abbildung 14 einen typischen Versuch mit Theophyllin am MSP. Alle drei DWK A, B und C stammen vom selben Präparat. Die angegebenen Theophyllinkonzentrationen wurden durch kumulative Substanzzugabe bei den durch Punkte markierten Zeiten erreicht. Die Einwirkungszeit bei jeder Konzentration betrug etwa 5 min.

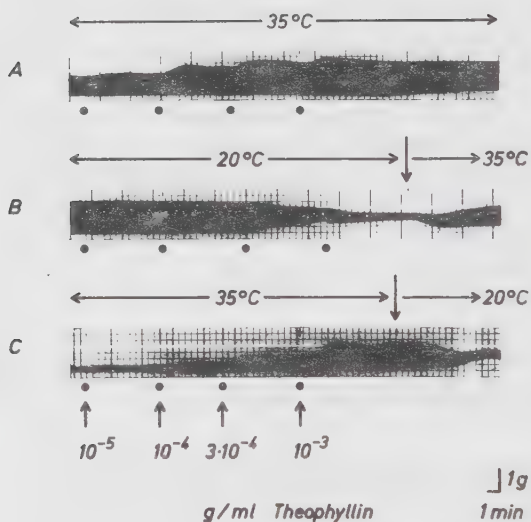


Abb. 14:

Wirkung von Theophyllin (10^{-5} bis 10^{-3} g/ml; kumulative Substanzzugabe) auf die Kontraktionskraft eines elektrisch gereizten MSP bei verschiedenen Temperaturen: A = 35°C, B = 20°C, C = 35°C. Registrierung der DWK in der Reihenfolge A, B, C. Zwischen den einzelnen Kurven jeweils Ausspülen der Substanz bei 35°C. Bei ↓ kontinuierliche Erwärmung auf 35°C (B) bzw. kontinuierliche Abkühlung auf 20°C (C). Die Substanzzugabe erfolgte bei den durch Punkte markierten Zeiten. Die Einwirkzeit betrug bei jeder Konzentration etwa 5 min.

Der Versuchsablauf ging folgendermaßen vonstatten: zunächst wurde eine DWK bei 35°C aufgenommen (Kurve A). Danach wurde die Substanz ausgespült, die Badlösung auf 20°C abgekühlt und erneut eine DWK (Kurve B; 20°C) aufgenommen. Etwa 6 min nach der letzten Substanzzugabe bei 20°C wurde die Temperatur wieder auf 35°C gesteigert, und die Substanz wiederum ausgespült. Zum Schluß wurde die Substanz wieder bei 35°C geprüft, um auszuschließen, daß die Präparate durch die vorangegangene Kälteperiode irreversibel geschädigt worden sind (Kurve C; 35°C). Nach der Registrierung der letzten Theophyllinkonzentration erfolgte dabei, bei weiterer Anwesenheit von Theophyllin, eine nochmalige Abkühlung auf 20°C.

Wie Kurve A zeigt, wirkte Theophyllin bei Normaltemperatur dosisabhängig positiv inotrop, ohne daß es innerhalb von 5 min zu einer Kontraktur kam. Durch Abkühlung, das zeigt Kurve B, kam es zunächst zu einer Zunahme der Ausgangskraft. Theophyllin wirkte unter diesen Bedingungen nicht mehr positiv inotrop, sondern ab 10^{-4} g/ml leicht, ab 3×10^{-4} g/ml aber deutlich negativ inotrop. Gleichzeitig kam es zu Kontrakturen, die bei 10^{-4} g/ml gering, bei 3×10^{-4} und 10^{-3} g/ml Theophyllin aber deutlich ausgeprägt waren. Wie die anschließende Wiedererwärmung auf 35°C zeigt, konnte die negativ inotrope Wirkung von Theophyllin und die Kontraktur durch die Temperatursteigerung wieder aufgehoben werden. Dies spricht dafür, daß die negativ inotrope Theophyllinwirkung und die Kontrakturen bei 20°C nicht auf eine direkte Schädigung der Präparate zurückzuführen war. Auch Kurve C schließt eine Schädigung der Präparate während der Kälteperiode aus. Hier hatte zwar die Ausgangslage abgenommen, Theophyllin wirkte aber wie in Kurve A positiv inotrop. Zu Kontrakturen kam es innerhalb von 5 min auch bei diesem zweiten Versuch bei 35°C nicht. Eine nochmalige Wiederabkühlung bei 10^{-3} g/ml Theophyllin auf 20°C führte wiederum zu den typischen Hypothermieeffekten: Abschwächung der positiv inotropen Theophyllinwirkung und Auslösung

einer Kontraktur.

Der Versuch zeigt also, daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin durch Abkühlung nicht verstärkt, sondern im Gegenteil in eine negativ inotrope Wirkung umgewandelt wurde. Dagegen kam es unter dem Einfluß von Theophyllin bei Erniedrigung der Temperatur zu Kontrakturen, die unter Normalbedingungen nicht aufgetreten waren.

In Abbildung 15 sind die Ergebnisse von mehreren Versuchen am MSP mit Theophyllin in Konzentrationen von 10^{-5} bis 10^{-3} g/ml quantitativ zusammengefaßt. Auf der oberen Abbildung ist das Ausmaß der Kontraktur in g/g TG, in der Mitte die Zunahme der Kontraktkionskraft nach Theophyllin in Δ g/g TG und unten die Kontraktkionskraft der Präparate vor (Theophyllinkonzentration = 0) und nach der Gabe von Theophyllin in g/g TG dargestellt. Entsprechend dem oben geschilderten Versuchsablauf ist Kurve 1 die erste DWK bei 35°C , Kurve 2 die DWK bei 20°C und Kurve 3 die zweite DWK bei 35°C . Die Abbildung zeigt im wesentlichen die gleichen Ergebnisse wie bei dem in Abbildung 14 dargestellten Einzelversuch. Wie Abbildung 15 unten zeigt, wirkte Theophyllin bei Normaltemperatur sowohl vor (Kurve 1) als auch nach der Abkühlung (Kurve 3) positiv inotrop. Allerdings hatte die Ausgangskraft bei Kurve 3 gegenüber Kurve 1 stark abgenommen. Da die beiden Kurven aber praktisch parallel verlaufen, ergab sich bei der Auswertung als Zunahme der Kontraktkionskraft nach Theophyllin in Δ g/g TG (Abb. 15 Mitte) ein übereinstimmender Verlauf beider DWK. Daraus geht hervor, daß die Theophyllinwirkung durch den Versuchsablauf selbst nicht beeinflußt wurde. An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, daß bei relativer Auswertung der Ergebnisse (Kontraktkionskraft nach Theophyllin in % der Kontrollen) die Theophyllinwirkung in Kurve 3 wegen der geringeren Ausgangslage deutlich stärker ausgeprägt gewesen wäre als in Kurve 1. Um diese Unstimmigkeit zu vermeiden, wurde in dieser und in den folgenden Abbildungen lediglich eine absolute Auswertung der Ergebnisse vorgenommen. Abbildung 15 unten zeigt

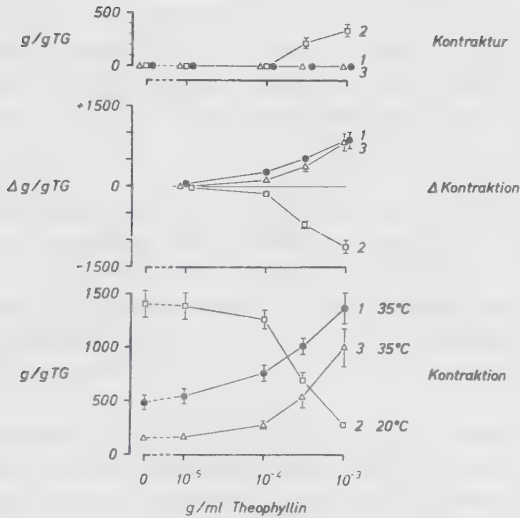


Abb. 15:

Wirkung von Theophyllin auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSP bei verschiedenen Temperaturen. 1 (●) = 1. DWK bei 35°C, 2 (□) = DWK bei 20°C, 3 (Δ) = 2. DWK bei 35°C; kumulative Substanzzugabe. Ordinaten: Ausmaß der Kontraktur vor und nach Gabe von Theophyllin in g/g TG (obere Abb.), Zunahme der Kontraktionskraft nach Theophyllin gegenüber den Kontrollen in Δ g/g TG (mittlere Abb.) und Kontraktionskraft vor und nach Gabe von Theophyllin in g/g TG (untere Abb.). Abszisse: Theophyllinkonzentration in g/ml, log. Maßstab. N = 7.

weiterhin, daß Abkühlung allein zu einer Zunahme der Ausgangskraft von etwa 500 g/g TG auf etwa 1400 g/g TG führte. Bei 20°C wirkte Theophyllin bei keiner Konzentration positiv inotrop, dagegen ab 10^{-4} g/ml deutlich negativ inotrop (Abb. 15 unten und Mitte). Die oberste Abbildung schließlich zeigt, daß es bei normaler Temperatur (Kurve 2 und 3) bei keiner der gewählten Theophyllinkonzentrationen zu einer Kontraktur kam, daß aber bei Hypothermie (Kurve 2) Theophyllin in Konzentrationen ab 10^{-4} g/ml zu deutlichen Kontrakturen führte.

Insgesamt ergab sich also auch hier, daß Theophyllinkontrakturen durch Abkühlung verstärkt bzw. überhaupt erst auslösbar waren. Die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin dagegen wurde durch Abkühlung nicht verstärkt, sondern abgeschwächt bzw. in eine negativ inotrope Wirkung umgewandelt.

Wie oben erwähnt steigerte Hypothermie die Ausgangslage der Präparate um fast den 3-fachen Betrag. Daraus könnte man schließen, daß die MSP durch Abkühlung bereits ihre maximal mögliche Kontraktionskraft erreicht hatten. Dies wiederum könnte erklären, warum in den bisher geschilderten Versuchen die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin unter Hypothermiebedingungen nicht mehr nachzuweisen war. Um daher die Theophyllinwirkung bei Hypothermie bei der gleichen Ausgangslage wie bei Normaltemperatur zu prüfen, wurde in einer weiteren Versuchsserie die bei 20°C gesteigerte Ausgangslage durch Gabe von Hexobarbital in Konzentrationen von $1,5 \times 10^{-4}$ bis 7×10^{-4} g/ml reduziert. In Kontrollversuchen wurde dabei sichergestellt, daß sich die negativ inotrope Wirkung von Hexobarbital über die gesamte Zeitdauer des Versuches nicht veränderte.

Die Ergebnisse einer solchen Versuchsserie sind in Abbildung 16 zusammengefaßt. Die Darstellung und die Koordinaten sind die gleichen wie in der vorherigen Abbildung. Oben

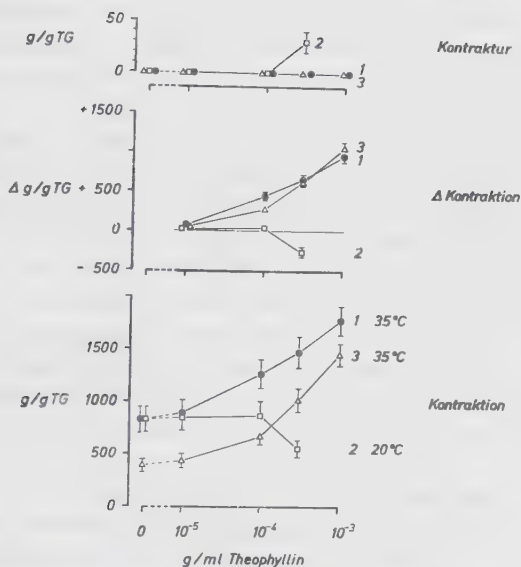


Abb. 16:

Wirkung von Theophyllin auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSP bei verschiedenen Temperaturen. 1 (●) = 1. DWK bei 35°C, 2 (□) = DWK bei 20°C, 3 (Δ) = 2. DWK bei 35°C; kumulative Substanzzugabe. Vor Beginn der DWK bei 20°C Zugabe von $3,8 \pm 0,89 \times 10^{-4}$ g/ml Hexobarbital. Koordinaten wie in Abb. 15. N = 6.

ist wieder das Ausmaß der Kontraktur in g/g TG, in der Mitte die Zunahme der Kontraktionskraft nach Theophyllin in Δ g/g TG und unten die Kontraktionskraft vor und nach Gabe von Theophyllin in g/g TG dargestellt. Die untere Abbildung zeigt, daß die Ausgangskraft der unbehandelten Präparate (Theophyllinkonzentration = 0) bei 20°C nach der Vorgabe von Hexobarbital nicht verschieden war von der bei 35°C zu Beginn des Versuches. Man sieht, daß Theophyllin bei Normaltemperatur (Kurven 1 und 3) positiv inotrop wirkte, daß aber Theophyllin bei 20°C (Kurve 2) auch nach Gabe von Hexobarbital nicht positiv, sondern ab 10^{-4} g/ml negativ inotrop wirkte und zu Kontrakturen führte, die wie Abbildung 16 oben zeigt, unter Normalbedingungen nicht aufgetreten waren. Wegen der durch Hexobarbital reduzierten Ausgangslage bei 20°C waren diese Kontrakturen allerdings geringer ausgeprägt als ohne Vorbehandlung mit Hexobarbital. Der fehlende Kurvenpunkt in der Dosiswirkungskurve bei 20°C für 10^{-3} g/ml Theophyllin ist darauf zurückzuführen, daß bei dieser Konzentration 4 von 6 Präparaten nur noch jeden zweiten Reiz befolgten. Dies war mit einer Zunahme der Kontraktionskraft um etwa das Doppelte verbunden, so daß eine quantitative Auswertung nicht möglich war. Bei den beiden Präparaten, die die Reizung unverändert befolgten, war eine weitere Verstärkung der negativ inotropen Wirkung von Theophyllin und eine weitere Zunahme der Kontraktur zu beobachten.

Die beschriebenen Versuche zeigen also, daß Theophyllin bei 20°C auch dann nicht positiv inotrop wirkte, wenn die Präparate durch die Reduzierung der Ausgangslage mit Hexobarbital ihr Kontraktionsmaximum noch nicht erreicht hatten, d.h., wenn sie sich unter Bedingungen kontrahierten, die auch bei Hypothermie eine Steigerung der Kontraktionskraft zuließen.

In derselben Versuchsanordnung, wie sie eingangs für den MSP beschrieben wurde, wurde auch am MSV die Theophyllin-

wirkung bei Normaltemperatur und Hypothermie geprüft. Ein methodischer Unterschied zu den Versuchen beim MSP bestand jedoch darin, daß bei den MSV die Zugabe der Pharmaka bei Hypothermie nicht sofort, sondern erst 20 bis 25 min nach der Abkühlung erfolgte. Dies war notwendig, da die positiv inotrope Kältewirkung, die auch an den Vorhöfen nachzuweisen war, 5 bis 10 min nach der Abkühlung wieder deutlich abnahm. Erst etwa 20 min nach der Abkühlung veränderte sich die Kontraktionskraft nicht mehr wesentlich, so daß die Pharmaka zugesetzt werden konnten. Durch diese Wiederabnahme der positiv inotropen Kältewirkung, die bei den MSP nicht zu beobachten war, war die Ausgangskraft der Präparate 25 min nach der Abkühlung nur noch geringfügig größer als die Kontraktionskraft zu Beginn des Versuches bei 35°C. Entsprechend waren zur Reduzierung der Ausgangslage bei 20°C bei den MSV in der Regel geringere Hexobarbitalkonzentrationen nötig als am MSP.

In Abbildung 17 ist die Theophyllinwirkung bei Normaltemperatur und Hypothermie am MSV dargestellt. Die Wirkung von Theophyllin wurde hier lediglich als Zunahme der Kontraktionskraft gegenüber den Kontrollen in Δ g/g TG angegeben. Mit 1 ist wieder die erste DWK bei 35°C, mit 2 die DWK bei 20°C und mit 3 die zweite DWK bei 35°C gekennzeichnet. In Abbildung 17 A wurde während der Hypothermiephase kein Hexobarbital hinzugegeben, während in Abbildung 17 B die durch Hypothermie gesteigerte Ausgangslage durch Hexobarbitalvorgabe (5×10^{-5} bis $1,5 \times 10^{-4}$ g/ml) auf die Ausgangslage zu Beginn des Versuches bei 35°C gesenkt wurde. Die Abbildung zeigt, daß die erhaltenen Ergebnisse weitgehend denen beim MSP gleichen (vgl. dazu Abb. 15 und 16 Mitte). Auch am MSV wirkte Theophyllin bei 35°C sowohl vor als auch nach der Hypothermiephase positiv inotrop (Kurve 1 und 3), wogegen die positiv inotrope Wirkung durch Hypothermie (Kurve 2) sowohl ohne als auch mit Hexobarbitalvorgabe abgeschwächt bzw. in eine negativ inotrope Wirkung umgewandelt wurde. Zu Kontrakturen kam es am MSV bei Nor-

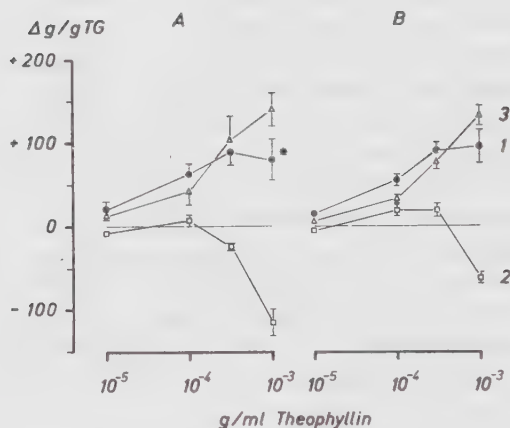


Abb. 17:

Wirkung von Theophyllin auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSV bei verschiedenen Temperaturen. 1 (●) = 1. DWK bei 35°C, 2 (□) = DWK bei 20°C, 3 (Δ) = 2. DWK bei 35°C; kumulative Substanzzugabe. A ohne, B mit Vorgabe von $8,7 \pm 0,16 \times 10^{-5}$ g/ml Hexobarbital vor Beginn der DWK bei 20°C. Ordinate: Zunahme der Kontraktionskraft nach Theophyllin gegenüber den Kontrollen in Δ g/g TG. Abszisse: Theophyllinkonzentration in g/ml, log. Maßstab. Ausgangskraft der Kontraktion: In A (N = 5, bei * N = 4): $103,7 \pm 29,89$ (1), $130,3 \pm 19,57$ (2) und $26,0 \pm 6,20$ g/g TG (3). In B (N = 6): $92,6 \pm 14,49$ (1), $78,9 \pm 6,06$ (2) und $24,2 \pm 8,28$ g/g TG (3).

maltemperatur und Hypothermie unter der Einwirkung von Theophyllin jedoch nicht.

2. Adrenalin

Aus Abbildung 18 und 19 geht hervor, daß die für Theophyllin erhaltenen Ergebnisse im wesentlichen auch für Adrenalin zutreffen. Die Versuche wurden entsprechend den für Theophyllin gemachten Angaben durchgeführt.

Abbildung 18 zeigt Versuche am MSP links ohne (Abb. 18 A), rechts mit Vorbehandlung mit Hexobarbital bei 20°C (Abb. 18 B; Hexobarbitalkonzentration 2×10^{-4} bis 5×10^{-4} g/ml). Kurve 1 ist wieder die erste DWK bei 35°C, Kurve 2 die DWK bei 20°C und Kurve 3 die zweite DWK bei 35°C. Die Auswertung erfolgte als Zunahme der Kontraktionskraft nach Adrenalin gegenüber der Kontrolle in Δ g/g TG. Die Abbildung zeigt, daß Adrenalin bei 35°C sowohl vor als auch nach der Hypothermiephase positiv inotrop wirkte. Bei Hypothermie allein wurde diese positiv inotrope Wirkung deutlich abgeschwächt bzw. war nicht mehr nachweisbar (Abb. 18 A). Allerdings war, wie die rechte Abbildung zeigt, die Abschwächung geringer, wenn die Ausgangslage bei Normaltemperatur und Hypothermie - wegen der Vorbehandlung mit Hexobarbital - gleich war (in Abb. 18 B war die Adrenalinwirkung bei 20°C nur bei der Konzentration 10^{-5} g/ml deutlich gegenüber der Wirkung bei 35°C abgeschwächt). Kontraktionen wurden bei Adrenalingabe weder bei Normaltemperatur noch unter Hypothermiebedingungen beobachtet.

Wie Abbildung 19 zeigt, wurden auch mit Adrenalin am MSV im wesentlichen die gleichen Ergebnisse wie am MSP erhalten. In Abbildung 19 A wurde bei 20°C kein Hexobarbital, in Abbildung 19 B zur Reduzierung der durch Hypothermie gesteigerten Ausgangslage Hexobarbital in einer Konzentration von 2×10^{-4} bis 5×10^{-4} g/ml zugegeben. Die Koordi-

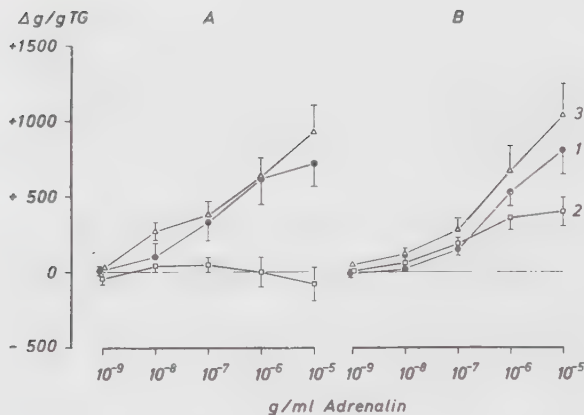


Abb. 18:

Wirkung von Adrenalin auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSP bei verschiedenen Temperaturen. 1 (●) = 1. DWK bei 35°C; 2 (□) = DWK bei 20°C; 3 (Δ) = 2. DWK bei 35°C; kumulative Substanzzugabe. A ohne, B mit Vorgabe von $4,3 \pm 0,48 \times 10^{-4}$ g/ml Hexobarbital zu Beginn der DWK bei 20°C. Ordinate: Zunahme der Kontraktionskraft nach Adrenalin gegenüber den Kontrollen in Δ g/g TG. Abszissen: Adrenalin-konzentration in g/ml, log. Maßstab. Ausgangskraft der Kontraktion: In A (N = 6): $680,4 \pm 184,40$ (1); $1115,8 \pm 198,36$ (2); $160,0 \pm 53,61$ g/g TG (3). In B (N = 6): $575,5 \pm 115,30$ (1); $582,0 \pm 117,12$ (2); $208,5 \pm 54,09$ g/g TG (3).

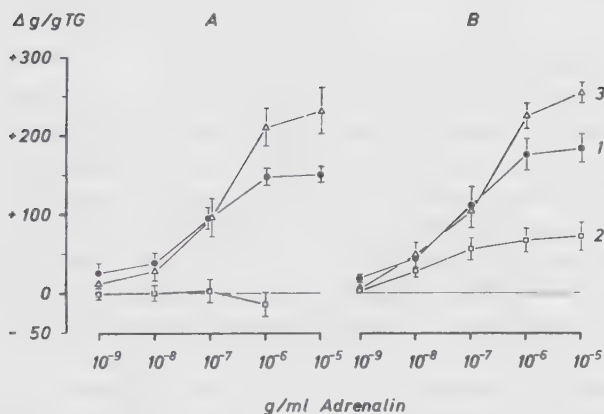


Abb. 19:

Wirkung von Adrenalin auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSV bei verschiedenen Temperaturen. 1 (●) = 1. DWK bei 35°C 2 (□) = DWK bei 20°C, 3 (Δ) = 2. DWK bei 35°C; kumulative Substanzzugabe. A ohne, B mit Vorgabe von $3,3 \pm 0,48 \times 10^{-4}$ g/ml Hexobarbital vor Beginn der DWK bei 20°C. Koordinaten wie in Abb. 18. Ausgangskraft der Kontraktion: In A (N = 4): $124,6 \pm 28,26$ (1); $115,4 \pm 6,67$ (2); $19,0 \pm 4,46$ g/g TG (3). In B (N = 6): $75,0 \pm 5,44$ (1); $66,2 \pm 11,68$ (2); $14,0 \pm 3,49$ g/g TG (3).

naten sind die gleichen wie in Abbildung 18. Aus der Abbildung geht hervor, daß auch am MSV die positiv inotrope Adrenalinwirkung bei Hypothermie mit und ohne Vorgabe von Hexobarbital abgeschwächt wurde. Kontrakturen traten auch am MSV nach Adrenalin nicht auf.

3. Allgemeine Beobachtungen bei Hypothermie

Wie oben bereits erwähnt wurde, führte eine Erniedrigung der Temperatur bei allen Präparaten zu einer starken Zunahme der Kontraktionskraft. Innerhalb eines beobachteten Zeitraumes von 40 bis 50 min blieb dabei die positiv inotrope Kältewirkung am MSP gleich, während sie am MSV 5 bis 10 min nach der Abkühlung wieder deutlich abnahm und erst nach etwa 25 min einen konstanten Wert erreichte.

Wie die Versuche weiterhin zeigten, wurde die gewählte Reizfrequenz von 1,5 Hz sowohl am MSV als auch am MSP bei einigen Präparaten bei Abkühlung nicht mehr befolgt. Diese Präparate antworteten bei 20°C nur noch auf jeden zweiten Reiz mit einer Kontraktion, was mit einer Zunahme der Kontraktionskraft um etwa das Doppelte verbunden war. Es ist anzunehmen, daß Hypothermie bei diesen Präparaten die Dauer des Aktionspotentials soweit steigerte (KAUFMANN u. FLECKENSTEIN, 1965), daß jeder zweite Reiz in die Refraktärperiode des vorangegangenen Reizes fiel.

Extrasystolen, die bei Normaltemperatur nach hohen Dosen von Adrenalin und Theophyllin zu beobachten waren (Tab. II und III), traten unter Hypothermiebedingungen nie auf. Vielmehr konnten bestehende Arrhythmien der Präparate bei 35°C durch Abkühlung aufgehoben werden (vgl. auch COTTEN u. BROWN, 1957; REITER u. SCHÜBER, 1965).

D. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die positiv inotrope Wirkung von Adrenalin und Theophyllin am Warmblüterherzen zu charakterisieren und weitere Aufschlüsse über den Mechanismus der beiden Pharmaka zu erhalten. Insbesondere interessierte die Wirkung von Theophyllin. Die Versuchsanordnungen waren dabei bei Normaltemperatur und Hypothermie so gewählt, daß sie für beide Pharmaka übereinstimmten. Im folgenden soll versucht werden, die Wirkungsunterschiede der beiden Pharmaka einander gegenüberzustellen und mit bekannten elektrophysiologischen Befunden zu erklären. Die in der Literatur veröffentlichten Untersuchungen über die Wirkung von Xanthinderivaten am Warmblüterherzen wurden meistens mit Coffein durchgeführt. Die Unterschiede zwischen der Wirkung von Theophyllin und Coffein scheinen jedoch nur quantitativ zu sein (KUKOVETZ u. PÖCH, 1967), so daß auch die mit Coffein erhobenen Befunde zur Diskussion herangezogen werden können.

1. Ergebnisse bei Normaltemperatur

Meerschweinchenvorhof. Die Versuche zeigten, daß Theophyllin an isolierten elektrisch gereizten MSV dosisabhängig positiv inotrop wirkte. Sowohl bei kumulativer Substanzzugabe als auch bei den DWK, bei denen die Substanz nach jedem Effekt ausgespült bzw. Einzelversuche durchgeführt wurden, war die Theophyllinwirkung bei sämtlichen Präparaten gut reproduzierbar.

Die Wirkung von Theophyllin am MSV begann bei einer Konzentration von etwa 10^{-5} g/ml und war bei 5×10^{-4} g/ml ($= 2,52 \times 10^{-3}$ M) maximal. Bei weiterer Steigerung der Konzentration kam es dann zu einer deutlichen Wiederabnahme bzw. sogar zu einer negativ inotropen Wirkung (Abb.2).

Dieser charakteristische Verlauf der DWK von Theophyllin (Anstieg der Kontraktion bis zu einem Maximum und Wiederabnahme bei supramaximalen Konzentrationen), der am MSV (de GUBAREFF u. SLEATOR, 1965; eigene Untersuchungen) und am Kaltblüterherzen (SUZUKI, 1962; NAYLER, 1963) auch für Coffein beschrieben wurde, wird verständlich, wenn man die Wirkung von Theophyllin in Abhängigkeit von der Zeit darstellt. Wie Abbildung 3 zeigte, setzte die Wirkung von Theophyllin sofort nach der Substanzzugabe ein und erreichte innerhalb von 1 bis 2 min ein Maximum. In den Konzentrationen 10^{-5} bis 5×10^{-4} g/ml nahm die Kontraktion nach diesem Maximalwert innerhalb von 15 min nur geringfügig wieder ab, so daß in diesem Konzentrationsbereich eine dosisabhängige Zunahme der Kontraktionskraft resultierte. In höheren Konzentrationen jedoch (ab 10^{-3} g/ml) kam es nach dem Durchlaufen des Maximums zu einer schnellen Wiederabnahme der Kontraktionskraft. Diese offenbar dosisabhängige Wiederabnahme, die sich innerhalb von 2 bis 3 min vollzog, erklärt, warum die Substanz in hohen Konzentrationen nur noch wenig bzw. ab 5×10^{-3} g/ml sogar negativ inotrop wirkte, wenn die Effekte nicht im Maximum, sondern erst nach einer Einwirkzeit der Substanz von 5 min ausgemessen wurden, nachdem sich annähernd ein Gleichgewicht eingestellt hatte. Teilweise kann die Abnahme der Kontraktionskraft nach Theophyllin in hohen Konzentrationen auch dadurch erklärt werden, daß es ab 2×10^{-3} g/ml zur Ausbildung von Kontrakturen kam, deren Ausmaß und zeitlicher Beginn ebenfalls dosisabhängig war (Tab. I). Im folgenden werden diejenigen Theophyllinkonzentrationen, die zu einer Wiederabnahme der Kontraktionskraft und zur Ausbildung einer Kontraktur führten auch als toxische Theophyllinkonzentrationen bezeichnet.

Meerschweinchenpapillarmuskel. Am MSP wurden mit Theophyllin, was den Verlauf der DWK, die Reproduzierbarkeit der Effekte, die Abhängigkeit der Wirkung von der Zeit und die Auslösung von Kontrakturen betrifft, im wesentlichen die gleichen Ergebnisse wie am MSV erhalten. Das Maximum der Theophyllin-

wirkung wurde allerdings am MSP erst bei einer höheren Konzentration (2×10^{-3} g/ml = $1,01 \times 10^{-2}$ M) erreicht. Ein quantitativer Wirkungsunterschied von Theophyllin am MSV und MSP, wie er am Vorhof- und Ventrikelmyokard der Katze festgestellt wurde (KUSCHINSKY u. MUSCHOLL, 1956), war in den vorliegenden Untersuchungen in noch nicht toxisch wirkenden Konzentrationen bei relativer Auswertung nicht nachweisbar (vgl. Abb. 6 unten).

Vergleich Theophyllin - Adrenalin. Vergleicht man die mit Theophyllin gewonnenen Ergebnisse mit denen, die mit Adrenalin am MSV und MSP erhalten wurden (Abb. 7, 8, 9, 10, 11), so sind qualitative Wirkungsunterschiede vor allem bei toxischen Konzentrationen von Theophyllin und Adrenalin festzustellen. Toxische Wirkungen von Adrenalin äußerten sich lediglich in der Auslösung von Arrhythmien (Tab. III). Zu Kontrakturen oder einer Wirkungsumkehr in supramaximalen Konzentrationen kam es nach Adrenalin bei keinem der Präparate (vgl. REITER u. SCHÖBER, 1965; REUTER, 1965). Wirkungsunterschiede zwischen beiden Substanzen zeigten sich deutlich auch im zeitlichen Verlauf. Auch die Adrenalinwirkung setzte zwar ohne Latenz ein und erreichte schnell ein Maximum, nahm danach aber im Gegensatz zur Wirkung von Theophyllin selbst bei einer Registrierung über 15 min auch bei hohen Konzentrationen nur noch geringfügig wieder ab (Abb. 8 und 10). In "therapeutischen" Konzentrationen, die bei Adrenalin keine Spontanrhythmen und bei Theophyllin keine Kontrakturen auslösten, waren dagegen die Wirkungen von Adrenalin und Theophyllin qualitativ ähnlich. Allerdings entwickelte sich die Adrenalinwirkung noch schneller und war in wesentlich niedrigeren Konzentrationen und am MSV, nicht aber am MSP, absolut stärker wirksam als Theophyllin (vgl. auch MEINERTZ u. SCHOLZ, 1969 - Abb. 3). Weiterhin war die Adrenalinwirkung am Vorhof bei relativer Auswertung deutlich stärker ausgeprägt als am Papillarmuskel, was mit Versuchen am Katzenherzen übereinstimmt (DI PALMA u. MASCADELLO, 1951).

Zusammengefaßt läßt sich also sagen, daß sich die Wirkungen von Adrenalin und Theophyllin in therapeutischen, ausschließlich positiv inotrop wirkenden Konzentrationen qualitativ nur wenig unterscheiden. Damit in Einklang stehen auch mit Isotopen- und elektrophysiologischen Methoden gewonnene Befunde. So steigern sowohl Theophyllin als auch Adrenalin in therapeutischen Konzentrationen an schlagenden MSV den ^{45}Ca -Ein- und Ausstrom in bzw. aus der Zelle während der Erregung, ohne zu einer Zunahme des markierbaren zellulären Calciums oder des Ca-Gesamtgehaltes zu führen (REUTER, 1965; SCHOLZ, 1970). Für beide Substanzen konnte außerdem eine Steigerung des Ca-Einstroms während des einzelnen Erregungsvorgangs an verschiedenen Präparaten von Warmblüterherzen gezeigt werden (REUTER, 1966, 1967; SCHOLZ u. REUTER, 1968; VASSORT u. Mitarb., 1969; SCHOLZ, 1970). Auch die bereits erwähnte gleichartige Abschwächung der Wirkung beider Pharmaka durch Mn^{++} (MEINERTZ u. SCHOLZ, 1969) spricht für einen in vielen Punkten übereinstimmenden Mechanismus der positiv inotropen Wirkung.

Auf der anderen Seite waren die Wirkungen von Adrenalin und Theophyllin in toxischen Konzentrationen deutlich unterschiedlich. Die Theophyllinwirkung zeichnete sich hier hauptsächlich durch zwei bei Adrenalin nicht zu beobachtende Effekte aus: 1) Wiederabnahme der positiv inotropen Wirkung nach dem Maximum in Abhängigkeit von der Zeit und 2) Auftreten von Kontrakturen. Während die Wiederabnahme der Wirkung nach toxischen Theophyllindosen zur Zeit noch nicht erklärt werden kann, wird für die Entstehung der Kontraktur folgender Mechanismus angenommen: nach der Kontraktion kommt es zur Erschlaffung der kontraktile Elemente, wenn die intracelluläre Konzentration an freien Ca-Ionen unter einen Wert von 10^{-7} M gesenkt wird (Zitate s. Einleitung). Diese Verminderung der $[\text{Ca}]_i$ geschieht einerseits durch einen Ca-Ausstrom aus der Zelle und andererseits durch die aktive Aufnahme von Calcium in intracelluläre Bindungsstellen. Wird nun die intracelluläre Ca-Aufnahme soweit gehemmt, daß der

Ca-Ausstrom aus der Zelle diesen Effekt nicht vollständig kompensieren kann, so bleibt die $[Ca]_i$ auch in der Diastole über dem kritischen Wert von 10^{-7} M erhöht und es kommt zur Ausbildung einer Kontraktur. Da die Xanthinderivate in hohen Konzentrationen sowohl am Skelettmuskel als auch am Herzen die Aufnahme von Calcium in intracelluläre Strukturen hemmen (Lit. s. Einleitung), ist es wahrscheinlich, daß die Theophyllinkontraktur auf diesem Wege zustande kommt (NAYLER u. HASKER, 1966; JOHNSON u. INESI, 1969; PRETORIUS et al., 1969). Dafür spricht auch, daß die durch Xanthinderivate bewirkte Kontraktur durch Erniedrigung der Temperatur gesteigert wird (PRICE u. NAYLER, 1967; vorliegende Arbeit).

Im Gegensatz zur Wirkung von Theophyllin wird die Ca-Nettoaufnahme in intracelluläre Bindungsstellen durch Adrenalin nicht vermindert (CHIMOSKEY u. GERGELY, 1968). Da Adrenalin weiterhin die ^{45}Ca -Abgabe aus schlagenden Herzpräparaten beschleunigt und vergrößert, ist auch nach verstärkter Kontraktion eine vollständige Erschlaffung möglich (REUTER, 1965). Daher wurden selbst bei hohen Adrenalinkonzentrationen niemals Kontrakturen beobachtet.

2. Ergebnisse bei Hypothermie

Wie eingangs erwähnt, sollten die Versuche eventuell einen Hinweis zu der Frage geben, über welchen Mechanismus die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin zustande kommt, d.h., ob sie ähnlich wie die Kontraktur überwiegend durch eine Hemmung der aktiven Ca-Aufnahme in intracelluläre Bindungsstellen verursacht wird. In diesem Fall wäre eine Verstärkung der positiv inotropen Theophyllinwirkung unter Hypothermiebedingungen zu erwarten gewesen. Die Versuche zeigten jedoch sowohl am MSV als auch am MSP, daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin durch Abkühlung nicht verstärkt, sondern im Gegenteil in eine negativ inotrope Wirkung umgewandelt wurde. Zusätzlich kam es am MSP, nicht aber

am MSV, zu Kontrakturen, die in dem gewählten Konzentrationsbereich (10^{-5} bis 10^{-6} g/ml) unter Normalbedingungen nicht zu beobachten waren. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß diese Wirkungen von Theophyllin bei Hypothermie auch dann zu erzielen waren, wenn die durch Abkühlung gesteigerte Ausgangslage (KAUFMANN u. FLECKENSTEIN, 1965) durch die Vorgabe von Hexobarbital reduziert wurde, d.h., wenn die Präparate bei 20°C ihr Kontraktionsmaximum noch nicht erreicht hatten.

Die vorgelegten Ergebnisse sprechen also nicht dafür, daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin über eine Hemmung der aktiven Ca-Aufnahme in intracelluläre Bindungsstellen zustande kommt. Andererseits unterstützen die Ergebnisse die Annahme, daß die Theophyllinkontraktur über diesen Mechanismus erklärt werden kann. Wie oben ausgeführt wurde, geschieht die Elimination der bei der Erregung intracellulär freigesetzten Ca-Ionen einmal durch den Ca-Ausstrom aus der Zelle und zum anderen durch die aktive Aufnahme von Calcium in intracelluläre Bindungsstellen. Dabei ist das Ausmaß des z. T. carrier-vermittelten Ca-Ausstroms aus der Zelle im Vergleich zu den intracellulären Ca-Transportvorgängen relativ wenig temperaturabhängig (REUTER u. SEITZ, 1967), wogegen die aktive Ca-Aufnahme durch Temperaturerniedrigung stark vermindert wird (WEBER u. HERZ, 1968). Kommt es unter diesen Bedingungen zu einer zusätzlichen Hemmung der Ca-Aufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum oder andere intracelluläre Bindungsstellen durch Gabe von Theophyllin, so überschreitet die $[\text{Ca}]_i$ auch in der Diastole den zur Erschlaffung notwendigen Wert und es kommt zur Ausbildung einer Kontraktur. Wie von anderen Autoren bereits aufgezeigt wurde (SAKAI, 1965; PRICE u. NAYLER, 1967; LÜTTGAU u. OETLIKER, 1968), wird also die Schwelle zur Auslösung einer Kontraktur bei Abkühlung zu niedrigeren Theophyllinkonzentrationen verschoben. Hierin gleicht die Temperaturerniedrigung einer Erhöhung der $[\text{Ca}]_e$, bei der ebenfalls die Kontrakterschwelle zu niedrigeren Theophyllinkonzentrationen

verschoben wird (SCHOLZ u. de YAZIKOF, 1971).

Aus dem oben gesagten wird auch verständlich, warum Theophyllin in den angegebenen Konzentrationen am MSP, nicht aber am MSV, unter Hypothermiebedingungen zu Kontrakturen führte. Da das sarkoplasmatische Retikulum am Ventrikel stärker ausgeprägt ist als am Vorhof (McNUTT u. FAWCETT, 1969), wirkt sich die Verminderung der Ca-Aufnahme in diese Strukturen durch Hypothermie besonders stark auf die Ca-Elimination aus, so daß schon geringe Dosen von Theophyllin genügen, um die Ca-Aufnahme zusätzlich soweit zu hemmen, daß der Ca-Ausstrom diesen Effekt nicht mehr kompensieren konnte und es damit zur Ausbildung einer Kontraktur kam. Wie es allerdings zu der Wirkungsumkehr bei Hypothermie, d.h. dem Auftreten einer negativ inotropen Wirkung von Theophyllin kommt, kann nicht erklärt werden.

Mit Adrenalin wurden unter Hypothermiebedingungen folgende wesentliche Ergebnisse erhalten: sowohl am MSV als auch am MSP wurde die positiv inotrope Adrenalinwirkung durch Abkühlung auf 20°C abgeschwächt (Abb. 18 und 19); zu einer negativ inotropen Wirkung oder zu Kontrakturen kam es im Gegensatz zur Theophyllinwirkung jedoch nicht. Diese Abschwächung der positiv inotropen Adrenalinwirkung bei 20°C war bei beiden Präparaten geringer, wenn die Ausgangslage wegen der Vorbehandlung mit Hexobarbital bei 20°C und 35°C gleich war (Abb. 18 B und 19 B). Insbesondere am MSP war unter diesen Bedingungen die Adrenalinwirkung nur bei der hohen Konzentration von 10^{-5} g/ml nennenswert geringer ausgeprägt als bei Normaltemperatur (vgl. Abb. 18 B). Eine nur geringfügige Abschwächung der positiv inotropen Adrenalinwirkung an isolierten MSP unter Hypothermiebedingungen bei Reduktion der Ausgangslage durch Erniedrigung der $[Ca]_e$ fanden auch Reiter u. Schöber (1965). An den gleichen Präparaten waren auch Herzglykoside bei Hypothermie wieder positiv inotrop wirksam, wenn sie sich unter Bedingungen kontrahierten, die auch bei niedriger Temperatur zu einer geringeren Ausgangskontraktionskraft führten (Erniedrigung der $[Ca]_e$; STICKEL u.

REITER, 1967; REITER u. STICKEL, 1970).

Die Unterschiede der Wirkung von Adrenalin und Theophyllin bei Hypothermie - hier negativ inotrope Wirkung und Auslösung einer Kontraktur, dort nur abgeschwächte positiv inotrope Wirkung - könnten darauf hinweisen, daß der Wirkungsmechanismus bei Theophyllin und Adrenalin in therapeutischem Konzentrationsbereich zwar in vielen Punkten ähnlich ist, daß Theophyllin aber zusätzlich und im Gegensatz zu Adrenalin intracelluläre Angriffspunkte besitzt, die erst unter bestimmten experimentellen Bedingungen, wie z. B. Hypothermie oder toxischer Konzentrationsbereich, sichtbar werden. Wie oben bereits erwähnt, hat Adrenalin keinen Einfluß auf die Ca-Speicherungsfähigkeit des sarkoplasmatischen Retikulums (CHIMOSKEY u. GERGELY, 1968). Seine Wirkung kommt vielmehr ausschließlich über eine Steigerung des Ca-Einstroms in die Zelle während der Erregung zustande (Zitate s. oben). Geht man davon aus, daß dieser vermehrte Ca-Einstrom nur geringfügig durch Hypothermie verringert wird, so ist eine positiv inotrope Wirkung der Substanz auch unter Hypothermiebedingungen denkbar, wenn die Ausgangskraft der Präparate unter ihr Kontraktionsmaximum reduziert wird, wie dies durch $[Ca]_e$ -Verminderung oder durch Hexobarbitalgabe möglich ist. Der gleichzeitig durch Adrenalin gesteigerte Ca-Ausstrom aus der Zelle (REITER, 1965) würde dabei auch unter Hypothermiebedingungen das Auftreten von Kontrakturen verhindern.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Wirkung von Theophyllin und Adrenalin wurde an isolierten, elektrisch gereizten Meerschweinchenvorhöfen (MSV) und Meerschweinchenpapillarmuskeln (MSP) bei Normaltemperatur (35°C) und Hypothermie (20°C) vergleichend untersucht.

2. Bei Normaltemperatur wirkte Theophyllin am MSV und MSP dosisabhängig positiv inotrop (Abb. 2 und 4). Bei beiden Präparaten setzte die Theophyllinwirkung bei etwa 10^{-5} g/ml ein und war bei 5×10^{-4} g/ml ($= 2,52 \times 10^{-3}$ M) am MSV und bei 2×10^{-3} g/ml ($= 1,01 \times 10^{-2}$ M) am MSP maximal. Bei supra-maximalen Konzentrationen kam es an beiden Präparaten zu einer Abnahme der Kontraktion und zum Auftreten von Kontrakturen. Die Wirkung von Theophyllin setzte am MSV und am MSP sofort nach der Substanzzugabe ein, erreichte innerhalb von etwa 2 min ein Maximum und fiel danach wieder ab. Diese Wiederabnahme war bei niedrigen Konzentrationen geringfügig, in hohen Konzentrationen aber deutlich ausgeprägt (Abb. 3 und 5). Ein quantitativer Wirkungsunterschied von Theophyllin am MSV und MSP konnte in einem Konzentrationsbereich von 10^{-5} bis 10^{-3} g/ml bei relativer Auswertung nicht nachgewiesen werden (Abb. 6).

Adrenalin wirkte an beiden Präparaten ebenfalls dosisabhängig positiv inotrop (Wirkungseintritt bei 3×10^{-9} g/ml; maximale positiv inotrope Wirkung bei 10^{-5} g/ml $= 5,46 \times 10^{-5}$ M; Abb. 7 und 9). Bei supramaximalen Konzentrationen kam es jedoch im Gegensatz zur Theophyllinwirkung zu keiner Abnahme der Kontraktion. Auch die Adrenalinwirkung setzte ohne Latenz ein und erreichte noch schneller (innerhalb von 1 min) ein Maximum (Abb. 8 und 10). Danach nahm die Kontraktion bei einer Registrierung über 15 min in allen Konzentrationen nur geringfügig wieder ab. Kontrakturen wurden nach Adrenalin nicht beobachtet. Ein toxischer Adrenalineffekt besteht vielmehr in der Auslösung von Arrhythmien (Tab. III). Bei einem quantitativen Vergleich war die Adrenalinwirkung

am MSV relativ stärker ausgeprägt als am MSP (Abb. 11).

3. Hypothermie steigerte bei allen Präparaten die Kontraktionskraft. Zur Reduzierung dieses positiv inotropen Kälteeffektes wurden die Wirkungen von Theophyllin und Adrenalin bei 20°C in einem Teil der Versuche in Gegenwart von Hexobarbital in einer Konzentration von etwa 5×10^{-4} g/ml untersucht. Die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin (10^{-5} bis 10^{-3} g/ml) bei 35°C wurde bei 20°C ohne und mit Hexobarbitalvorbehandlung sowohl am MSV als auch am MSP abgeschwächt bzw. in eine negativ inotrope Wirkung umgewandelt (Abb. 14, 15, 16, 17). Außerdem führte Theophyllin am MSP bei 20°C zu Kontrakturen, die unter Normalbedingungen nicht aufgetreten waren. Die positiv inotrope Wirkung von Adrenalin (10^{-9} bis 10^{-5} g/ml) wurde durch Abkühlung an beiden Präparaten ohne und mit Hexobarbitalgabe abgeschwächt (Abb. 18 und 19). Zu einer negativ inotropen Wirkung oder zu Kontrakturen kam es nach Adrenalin auch bei Hypothermie jedoch nicht.

4. Die Ergebnisse werden in Zusammenhang mit vorliegenden Befunden über den Einfluß der untersuchten Substanzen auf den Ca-Stoffwechsel des Herzens diskutiert. Die Versuche ließen zwar keinen Rückschluß auf den Mechanismus der positiv inotropen Wirkung von Theophyllin zu; sie haben jedoch keinen Hinweis dafür gegeben, daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin dadurch zustande kommt, daß Theophyllin bei ausschließlich therapeutischer Dosierung die Ca-Aufnahme in intracelluläre Bindungsstellen hemmt.

F. LITERATURVERZEICHNIS

AXELSSON, J. and S. THESLEFF:

Activation of the contractile mechanism in striated muscle.

Acta physiol. scand. 44, 55-66 (1958)

BIANCHI, C. P.:

The effect of caffeine on radiocalcium movement in frog sartorius.

J. gen. Physiol. 44, 845-858 (1961)

BIANCHI, C. P.:

Pharmacological actions on excitation-contraction coupling in striated muscle.

Fed. Proc. 27, 126-131 (1968)

CARSTEN, M. E. and W. F. H. M. MOMMAERTS:

The accumulation of calcium ions by sarcotubular vesicles.

J. gen. Physiol. 48, 183-197 (1965)

CARVALHO, A. P. and B. LEO:

Effects of ATP on the interaction of Ca^{++} , Mg^{++} , and K^{+} with fragmented sarcoplasmic reticulum isolated from rabbit skeletal muscle.

J. gen. Physiol. 50, 1327-1352 (1967)

CHIMOSKEY, J. E. and J. GERGELY:

Effect of norepinephrine, ouabain, and pH on cardiac sarcoplasmic reticulum.

Arch. int. Pharmacodyn. 176, 289-297 (1968)

CORABOEUF, E. et G. VASSORT:

Effets de la tétrodotoxine, du tétraéthylammonium et du manganèse sur l'activité du myocarde de Rat et de Cobaye.

C. R. Acad. Sci. Paris 264, 1072-1075 (1967)

COTTEN, M. de V. and T. G. BROWN, jr.:

Effects of pressor amines and ouabain on the heart and blood pressure during hypothermia.

J. Pharmacol. exp. Ther. 121, 319-329 (1957)

DI PALMA, J. R. and A. V. MASCAPELLO:

Analysis of the actions of acetylcholine, atropine, epinephrine and quinidine on heart muscle of the cat.

J. Pharmacol. exp. Ther. 101, 243-248 (1951)

EBASHI, S. and M. ENDO:

Calcium ion and muscle contraction.

Progr. Biophys. molec. Biol. 18, 123-183 (1968)

FEINSTEIN, M. B.:

Inhibition of caffeine rigor and radiocalcium movements by local anesthetics in frog sartorius muscle.

J. gen. Physiol. 47, 151-172 (1963)

FRANK, G. B.:

Utilization of bound calcium in the action of caffeine and multivalent cations on skeletal muscle.

J. Physiol. (Lond.) 163, 254-268 (1962)

FUCHS, F.:

Inhibition of sarcotubular calcium transport by caffeine: species and temperature dependence.

Biochim. biophys. Acta (Amst.) 172, 566-570 (1969)

FUJINO, M. and S. FUJINO:

Die Beziehung zwischen Coffein Kontraktur und Calcium am Froschskelettmuskel.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 278, 478-486 (1964)

GROSSMAN, A. and R. F. FURCHGOTT:

The effects of various drugs on calcium exchange in the isolated guinea-pig left auricle.

J. Pharmacol. exp. Ther. 145, 162-172 (1964)

GUBAREFF, T. de and W. SLEATOR, jr.:

Effects of caffeine on mammalian atrial muscle, and its interaction with adenosine and calcium.

J. Pharmacol. exp. Ther. 148, 202-214 (1965)

GUTHRIE, J. R. and W. G. NAYLER:

Interaction between caffeine and adenosine on calcium exchangeability in mammalian atria.

Arch. int. Pharmacodyn. 170, 249-255 (1967)

HAGIWARA, S. and S. NAKAJIMA:

Differences in Na and Ca spikes as examined by application of tetrodotoxin, procaine, and manganese ions.

J. gen. Physiol. 49, 793-806 (1966)

HASSELBACH, W. und H. WEBER:

Die intrazelluläre Regulation der Muskelaktivität.

Naturwissenschaften 52, 121-128 (1965)

HERZ, R. and A. WEBER:

Caffeine inhibition of Ca uptake by muscle reticulum.

Fed. Proc. 24, 208 (1965)

HODITZ, H.:

Quantitative Untersuchungen am Meerschweinchenvorhof über die Abhängigkeit der Digitoxigeninwirkung von der extracellulären Calciumkonzentration.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. 244, 531-538 (1963)

ISAACSON, A. and A. SANDOW:

Quinidine and caffeine effects on ^{45}Ca movements in frog sartorius muscle.

J. gen. Physiol. 50, 2109-2128 (1967)

JOHNSON, P. N. and G. INESI:

The effect of methylxanthines and local anaesthetics on fragmented sarcoplasmic reticulum.

J. Pharmacol. exp. Ther. 169, 308-314 (1969)

KAUFMANN, R. und A. FLECKENSTEIN:

Die Bedeutung der Aktionspotential-Dauer und der Ca^{++} -Ionen beim Zustandekommen der positiv-inotropen Kälte-wirkung am Warmblüter-Myokard.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 285, 1-18 (1965)

KUKOVETZ, W. R. und G. PÖCH:

Zum Mechanismus der Herzwirkung von Methylxanthinen.

In: Coffein und andere Methylxanthine.

Ed. F. Heim u. H. P. T. Ammon. S. 91-108. Stuttgart-New York: Schattauer Verlag (1969)

KUSCHINSKY, G. und E. MUSCHOLL:

Die Wirkung von Theophyllin, Coffein und Theobromin auf Kontraktionskraft, Erregbarkeit, Refraktärzeit und Spontanfrequenz des isolierten Herzmuskels der Katze.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. 229, 348-359 (1956)

LANGER, G. A.:

Ion fluxes in cardiac excitation and contraction and their relation to myocardial contractility.

Physiol. Rev. 48, 708-757 (1968)

LÜTTGAU, H. C. and H. OETLIKER:

The action of caffeine on the activation of the contractile mechanism.

J. Physiol. (Lond.) 194, 51-73 (1968)

McNUTT, N. S. and D. W. FAWCETT:

The ultrastructure of the cat myocardium. II. Atrial muscle.

J. Cell Biol. 42, 46-67 (1969)

MEINERTZ, T. und H. SCHOLZ:

Über den Einfluß von Mangan-Ionen auf die positiv inotrope Wirkung von Adrenalin, Theophyllin und Digitoxigenin an isolierten MeerschweinchenVorhöfen.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac. 265, 131-148 (1969)

NAYLER, W. G.:

The effect of caffeine on cardiac contractile activity and radiocalcium movement.

Amer. J. Physiol. 204, 969-974 (1963)

NAYLER, W. G.:

Calcium and other divalent ions in contraction of cardiac muscle.

In: Muscle. Ed. Paul, W. M., E. E. Daniel, C. M. Kay and G. Monckton. S. 167-184. London: Pergamon Press (1965)

NAYLER, W. G.:

Influx and efflux of calcium in the physiology of muscle contraction.

Clin. Orthop. 46, 157-182 (1966)

NAYLER, W. G.:

Calcium exchange in cardiac muscle: A basic mechanism of drug action.

Amer. Heart J. 73, 379-394 (1967)

NAYLER, W. G. and J. R. HASKER:

Effect of caffeine on calcium in subcellular fractions of cardiac muscle.

Amer. J. Physiol. 211, 950-954 (1966)

PORTZEHL, H., P. C. CALDWELL and J. C. RUEGG:

The dependence of contraction and relaxation of muscle fibres from the crab *Maya Squinado* on the internal concentration of free calcium ions.

Biochim. biophys. Acta (Amst.) 79, 581-591 (1964)

PORTZEHL, H., P. ZAORALEK and J. GAUDIN:

The activation by Ca^{2+} of the ATPase of extracted muscle fibrils with variation of ionic strength, pH and concentration of MgATP.

Biochim. biophys. Acta (Amst.) 189, 440-448 (1969)

PRETORIUS, P. J., W. G. POHL, Ch. S. SMITHEN and G. INESI:

Structural and functional characterization of dog heart microsomes.

Circulat. Res. 25, 487-499 (1969)

PRICE, J. M. and W. G. NAYLER:

Effect of hypothermia on response of isolated rat myocardium to xanthine derivatives.

Arch. int. Pharmacodyn. 166, 390-397 (1967)

RALL, T. W. and T. C. WEST:

The potentiation of cardiac inotropic responses to norepinephrine by theophylline.

J. Pharmacol. exp. Ther. 139, 269-274 (1963)

REITER, M. und H. G. SCHÖBER:

Die positiv inotrope Adrenalinwirkung auf den Meer-schweinchen-Papillarmuskel bei Variation der äußeren Calcium- und Natriumkonzentration.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. 250, 9-20 (1965)

REITER, M. und F. J. STICKEL:

Zur Frage einer therapeutischen Steigerung der Kontraktilität bei Abkühlung des Herzens.

Klin. Wschr. 48, 935-938 (1970)

REUTER, H.:

Über die Wirkung von Adrenalin auf den cellulären Ca-Umsatz des Meerschweinchenvorhofs.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. 251, 401-412 (1965)

REUTER, H.:

Strom-Spannungsbeziehungen von Purkinje-Fasern bei verschiedenen extracellulären Calcium-Konzentrationen und unter Adrenalinwirkung.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 287, 357-367 (1966)

REUTER, H.:

The dependence of slow inward current in Purkinje fibres on the extracellular calcium-concentration.

J. Physiol. (Lond.) 192, 479-492 (1967)

REUTER, H. and N. SEITZ:

The dependence of calcium efflux from cardiac muscle on temperature and external ion composition.

J. Physiol. (Lond.) 195, 451-470 (1968)

REUTER, H. und U. WOLLERT:

Über die Wirkung verschiedener sympathomimetischer Amine auf Kontraktionskraft und ⁴⁵Ca-Aufnahme isolierter Meerschweinchenvorhöfe.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac. exp. Path. 258, 288-296 (1967)

ROUGIER, O., G. VASSORT, D. GARNIER, Y. M. GARGOUIL et E. CORABOEUF:

Données nouvelles concernant le rôle des ions Na⁺ et Ca⁺⁺ sur les propriétés électrophysiologiques des membranes cardiaque; existence d'un canal lent.

C. R. Acad. Sci. (Paris) 266, 802-805 (1968)

ROUGIER, O., G. VASSORT, D. GARNIER, Y. M. GARGOUIL and E.
CORABOEUF:

Existence and role of slow inward current during the
frog atrial action potential.

Pflügers Arch. 308, 91-110 (1969)

SAKAI, T.:

The effect of temperature and caffeine on activation of
the contractile mechanism in the striated muscle fibres.

Jikeikai med. J. 12, 88-102 (1965)

SANDOW, A.:

Potentialiation of muscular contraction.

Arch. Phys. Med. 45, 62-81 (1964)

SANDOW, A.:

Excitation-contraction coupling in skeletal muscle.

Pharmacol. Rev. 17, 265-320 (1965)

SCHOLZ, H.:

Die Wirkung von Theophyllin auf den cellulären Ca-Stoff-
wechsel des Warmblüterherzens.

Experientia (Basel) 26, 864-866 (1970)

SCHOLZ, H. und E. de YAZIKOF:

Über den Mechanismus der positiv inotropen Wirkung von
Theophyllin am Warmblüterherzen. I. Einfluß der extra-
cellulären Ca-, Na- und K-Konzentration und von Reserpin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. im Druck (1971)

SCHOLZ, H. und H. REUTER:

Über die Beziehung zwischen Membranpotential und Kontrak-
tion am Herzen unter dem Einfluß von Adrenalin.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 260, 196-
197 (1968)

SNEDECOR, G. W.:

Statistical Methods.

Ames, Iowa: The Iowa State College Press (1950)

STICKEL, F. J. und M. REITER:

Zur Frage der Temperaturabhängigkeit der positiv inotropen Glykosidwirkung.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. 257, 68-69 (1967)

STRUBELT, O., J. STEFFEN und U. STUTZ:

Der Einfluß der Schilddrüsenfunktion auf die chronotropen und einige metabolische Wirkungen von Theophyllin und Coffein.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac. 267, 135-154 (1970)

SUZUKI, K.:

Studies on the mechanism of the excitation-contraction coupling in cardiac muscle, with special reference to the caffeine contracture.

Jap. J. Physiol. 12, 186-199 (1962)

VASSORT, G., O. ROUGIER, D. GARNIER, M. P. SAUVIAT, E.

CORABOEUF and Y. M. GARGOUIL:

Effects of adrenaline on membrane inward currents during the cardiac action potential.

Pflügers Arch. 309, 70-81 (1969)

WEBER, A.:

The mechanism of the action of caffeine on sarcoplasmic reticulum.

J. gen. Physiol. 52, 760-772 (1968)

WEBER, A. and R. HERZ:

The relationship between caffeine contracture of intact muscle and the effect of caffeine on reticulum.

J. gen. Physiol. 52, 750-759 (1968)

WEBER, A., R. HERZ and J. REISS:

The regulation of myofibrillar activity by calcium.

Proc. roy. Soc. B 160, 489-501 (1964)

Für die freundliche Hilfe und Ratschläge bei der Durchführung der Versuche möchte ich Frau G. Alexander und Frau K. Schwaab meinen besten Dank aussprechen. Ebenso danke ich Herrn O. Tilger für die angefertigten Photographien.

Lebenslauf

Am 29. 7. 1947 wurde ich als zweites Kind des Schreiners Franz Bechtold und seiner Ehefrau Maria, geb. Straub, in Langenburg/Württemberg geboren. Nach dem vierten Volksschuljahr besuchte ich das Mörike-Gymnasium in Ludwigsburg, wo ich am 12. 10. 1966 die Reifeprüfung ablegte. Anschließend nahm ich zu Beginn des Wintersemesters 1966/67 an der Universität Tübingen das Studium der Medizin auf. Hier bestand ich am 2. 10. 1967 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 3. 10. 1969 die ärztliche Vorprüfung. Zum Sommersemester 1969 setzte ich dann mein Studium an der Universität Mainz mit dem klinischen Teil der Ausbildung fort. Hier beabsichtige ich nach dem Wintersemester 1971/72 das medizinische Staatsexamen abzulegen.

